Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik B

der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. W. Bircks

Methoden der Myokardprotektion unter besonderer Berücksichtigung spezieller kardiopleger Lösungen im Rahmen der Herzchirurgie mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gerd Dilthey

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0027

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik B

der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. W. Bircks

Methoden der Myokardprotektion unter besonderer Berücksichtigung spezieller kardiopleger Lösungen im Rahmen der Herzchirurgie mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gerd Dilthey

1981

"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent
gez.: Prof. Dr. Schulte

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Arnold

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Einteilung und Begriffsklärung	3
3.	Veränderungen des Stoffwechsels und der Morphologie des Herzens durch Ischämie	5
4.	Methoden der Kardioplegie	9
4.1.	Der Herzstillstand durch Ischämie	9
4.2.	Der Herzstillstand durch Hypothermie	13
4.3.	Der Herzstillstand durch induziertes Kammerflimmern	23
4.4.	Der Herzstillstand durch spezielle kardioplege Lösungen	30
4.4.1.	Vorwiegend durch hohe Kaliumkonzentrationen charakterisierte Lösungen	30
4.4.1.1.	Zur Entwicklung kaliumhaltiger kardiopleger Lösungen	30
4.4.1.2.	Der Wirkungsmechanismus kardiopleger Lösungen	33
4.4.1.3.	Klinisch angewandte kaliumhaltige kardioplege Lösungen und klinische Ergebnisse	41
4.4.1.4.	Der Herzstillstand durch Kaltblutperfusion unter Zusatz von Kalium	51
4.4.2.	Der Herzstillstand durch die "St. Thomas-Hospital-Lösung"	54
4.4.3.	Der Herzstillstand durch extrazellulären Natrium- und Calciumentzug und Procain-gabe (BRETSCHNEIDER)	57
4.4.3.1.	Anwendungsformen und klinische Ergebnisse	57

4.4.3.2. Wirkungsmechanismus 62
4.4.3.3. Metabolische, funktionelle und morphologische Veränderungen des Herzens 63
4.4.3.4. Neuere Versuchsergebnisse mit modifizierter BRETSCHNEIDER - Kardioplegie 67
4.4.4. Der Magnesiumaspartat- Procain-Stillstand 72
4.4.4.1. Anwendungsformen und klinische Ergebnisse 72
4.4.4.2. Wirkungsmechanismus 79
4.4.4.3. Metabolische, funktionelle und morphologische Veränderungen des Herzens 80

5. Diskussion 83

6. Zusammenfassung 95

7. Literaturverzeichnis 94

Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
AKB	aorto-koronarer Bypass
AKE	Aortenklappenersatz
AMP	Adenosinmonophosphat
ASD	Vorhofseptumdefekt
ATP	Adenosintriphosphat
EKZ	extrakorporale Zirkulation
HLM	Herz-Lungen-Maschine
KE	Klappenersatz
KG	Körpergewicht
kong. Vit.	kongenitales Vitium
KP	Koronarperfusion
KPL	Kardioplegie
MKE	Mitralklappenersatz
PKr	Phosphokreatin
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1. Einleitung und Problemstellung

Seit Beginn der modernen Herzchirurgie mit der Enwicklung immer weiterer operativer Möglichkeiten und den damit verbundenen immer längeren Operationszeiten kommt dem induzierten Herzstillstand eine immer größere Bedeutung zu. Sind einfache kurzdauernde Eingriffe noch am geschlossenen und schlagenden Herzen möglich, so verlangen doch die meisten ausgedehnteren Operationen am und im Herzen eine längere Phase des Herzstillstandes. Dieser erst schafft dem Chirurgen durch ein blutleeres, ruhiggestelltes Organ ideale Operationsbedingungen. Der Herzstillstand soll ohne großen Zeitaufwand herbeizuführen sein, während der unmittelbaren Korrekturdauer aufrechterhalten bleiben, gut reversibel sein und eine gute Myokardprotektion gewährleisten.
In der Phase des Stillstandes ist das Herz anfällig für vielerlei Schädigungen: Einerseits wird der Myokardstoffwechsel beeinflußt, da die Bedingungen für eine physiologische, quantitativ und qualitativ ausreichende Blutversorgung nicht gegeben sind. Andererseits ist das Herz anfällig für mechanische Schäden wie exzessive Überdehnung; ein Ödem kann zu Durchblutungs- und Reizleitungsstörungen führen; Luftembolien sowohl in den großen und kleinen als auch in den Koronarkreislauf können auftreten.
Theoretisch sollte ein Patient nach einer Herzoperation die Klinik in gebessertem Zustand verlassen, da eine verbesserte koronare Durchblutung, Ersatz einer funktionsuntüchtigen Klappe oder Beheben eines kongenitalen Vitiums zu einer verbesserten Herzleistung führen sollte. Leidet aber der Patient trotz ideal korrigierten Herzfehlers postoperativ an einem "low-cardiac-output"-Syndrom, muß das Herz intraoperativ geschädigt worden sein (MICHAELIS 1975 a). Weitere Hinweise können Rhythmusstörungen,

Infarktzeichen, intra- bzw. postoperativer Katecholaminbedarf oder die Anwendung assistierter Zirkulation sein.

Da diese Schäden bei praktisch allen Formen der Kardioplegie auftreten können, scheint das Problem des künstlich induzierten Herzstillstandes prinzipiell nicht ideal lösbar zu sein. Diese Arbeit soll einen Überblick über die heute angewandten Formen des Herzstillstandes, ihre Vor- und Nachteile, dadurch hervorgerufene Veränderungen des Herzens und klinische Ergebnisse bringen.

2. Einteilung und Begriffsklärung

Bei allen Verfahren der Myokardprotektion wird eine Reduktion des myokardialen Energiebedarfs angestrebt und vor allem dadurch erreicht, daß das Herz aus dem Kreislauf neben- bzw. ausgeschaltet und seine Arbeit von der arteriellen Pumpe der Herz-Lungen-Maschine übernommen wird. Ist die Koronardurchblutung nicht unterbrochen und liegt die Temperatur im Normbereich, schlägt das Herz, wenn auch mit geringerer Belastung, weiter. Die Ruhigstellung erfordert eine weitere metabolische oder elektrische Beeinflussung des Organs. Hierfür stehen prinzipiell folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Ischämie des Herzens
2. Hypothermie
3. Induziertes Kammerflimmern
4. Kardioplege Lösungen

Eine solche Einteilung muß zwangsläufig Überlappungen aufweisen, da meistens mehrere dieser Methoden miteinander kombiniert werden. Eine Abkühlung des Herzens wird fast immer angewandt, und auch Ischämieperioden sind meistens unvermeidlich. Wird das Herz durch kurzfristige Koronarperfusion mit einer kalten kardioplegen Lösung ruhiggestellt, resultiert anschließend auch ein ischämischer Stillstand in Hypothermie.
Die Begriffe Hypoxie, Anoxie und Ischämie sowie Herzstillstand und Kardioplegie werden oft unkorrekt verwendet. HYPOXIE und ANOXIE bedeuten Sauerstoffmangel infolge eines reduzierten bzw. mangelnden O_2-Gehalts des Koronarperfusats. ISCHÄMIE hingegen bedeutet ungenügende O_2-Versorgung infolge reduzierter oder aufgehobener Koronardurchblutung mit Anhäufung von

Stoffwechselendprodukten infolge fehlenden Abtransportes. Dabei werden saure Metabolite ausgeschwemmt (REITZ 1975).

Ein kompletter Herzstillstand bedeutet "die vollständige Erschlaffung der Herzmuskulatur mit keinerlei Aktivitätszeichen im EKG" (BIRCKS 1975). Demnach liegt beim induzierten Kammerflimmern nur ein hämodynamischer, jedoch kein kompletter elektrischer Herzstillstand vor, man sollte dabei eher von Kardioplegie sprechen. Im deutschen Sprachraum wird die Bezeichnung "Kardioplegie" überwiegend für den durch spezielle kardioplege Lösungen induzierten Herzstillstand verwendet.

3. Veränderungen des Stoffwechsels und der Morphologie des Herzens durch Ischämie

Wird die Ischämietoleranzzeit eines Herzstillstand-Verfahrens überschritten, entwickeln sich morphologische und funktionelle Schäden des Myokards, die unabhängig von der angewandten Kardioplegiemethode prinzipiell gleichartig sind. An dieser Stelle soll auf den zeitlichen Ablauf ihrer Entstehung und die Form der Veränderungen eingegangen werden.
Der Herzmuskel ist für die Aufrechterhaltung seines aeroben Stoffwechsels auf eine adäquate O_2-Zufuhr angewiesen. Der Sauerstoffbedarf beträgt normalerweise ca. 8-10 ml O_2 / 100 g Herzgewicht min. Wird die Durchblutung unterbrochen, so treten funktionelle und morphologische Schäden auf, die nach Überschreiten einer bestimmten Zeitspanne irreversibel werden. Dieser Zeitraum vom Beginn der Ischämie bis zum Auftreten irreversibler Veränderungen wird als WIEDERBELEBUNGSZEIT bezeichnet.

Diese Wiederbelebungszeit läßt sich in drei Phasen einteilen (BRETSCHNEIDER 1964): Während der LATENZZEIT, oder dem sog. störungsfreien Intervall, ist die Herzfunktion noch ungestört, da die Sauerstoffreserve des Myokards noch einen aeroben Stoffwechsel erlaubt. Da die Sauerstoffreserve des Myokards mit 0,8 Vol.% bei Frischluftatmung sehr gering ist, reicht sie bei einem myokardialen O_2-Bedarf von 0,1 ml / 100 g für eine Kontraktion nur für 8 Kontraktionen aus. Die erste und zweite Phase der Wiederbelebungszeit werden zusammengefaßt als ÜBERLEBENSZEIT bezeichnet. Sie ist durch eine zunehmende Funktionsstörung gekennzeichnet. Der Energiegewinn erfolgt zunehmend durch anaerobe Glykolyse mit Abbau von Glykogen und Glukose. Diese Reaktionen führen zum Laktatanstieg und pH-Abfall. Die PKr-Konzentration fällt ab, der ATP-Gehalt bleibt noch

nahezu konstant. Während der Überlebenszeit wird der Energiebedarf des Herzens zur Hälfte glykolytisch und zur Hälfte aus der Sauerstoffreserve sowie der Spaltung energiereicher Phosphate gedeckt. Das Ende dieser Phase ist durch einen Konzentrationsabfall von PKr auf 3 µMol/g definiert. Nach Ablauf dieser auch als t-PKr bezeichneten Überlebenszeit sollte das Herz ohne längere Erholungszeit wiederbelebbar sein. Der anschließend einsetzende Abfall der ATP-Konzentration zeigt den Beginn der dritten Phase, der PHASE DES KOMPLETTEN, ABER REVERSIBLEN FUNKTIONSAUSFALLS an. Der Energiegewinn erfolgt jetzt überwiegend durch Glykolyse. Der anaerobe Stoffwechsel reicht jedoch zu keinem Zeitpunkt aus, den Energiebedarf des Herzmuskels zu decken. Mit zunehmender Ischämiedauer wird daher das Energiedefizit immer größer. Der Laktatanstieg führt zu einer zunehmenden intra- und extrazellulären Azidose, die wiederum zu einer Hemmung der Glykolyse führt und die Möglichkeiten der Energiegewinnung weiter herabsetzt (GAY 1975 a). Theoretisch wäre eine Wiederbelebbarkeit des Herzens noch bei einem bis auf 2 µMol/g Feuchtgewicht reduzierten ATP-Gehalt zu erwarten, was jedoch zu einer extrem langen Erholungsphase führen würde. Deshalb wird als Grenze der "praktischen" Wiederbelebungszeit der Zeitraum angegeben, bis zu dem die ATP-Konzentration auf 4 µMol/g abgesunken ist. Das Herz sollte dann nach einer Erholungszeit von ca. 20 Minuten in der Lage sein, die volle Kreislaufarbeit wieder ohne Insuffizienzzeichen zu übernehmen. (BRETSCHNEIDER 1964, BRETSCHNEIDER et al. 1975 a, KÜBLER 1967, ISSELHARD 1967, ISSELHARD et al. 1972, REIDEMEISTER 1970, KNOLL et al. 1972, KRUG et al. 1972, LEVITSKY et al. 1975 a)
SCHAPER und Mitarbeiter (1975) fanden eine gute Korrelation zwischen dem Metabolitstatus und der Morphologie ischämisch geschädigter Hundeherzen. Demnach ist es gleich, ob eine Konzentration von 4 µMol/g ATP nach 15 oder 130

Minuten Ischämie erreicht werden und welche Kardioplegiemethode angewandt wurde. Auch andere Autoren fanden eine gute Korrelation zwischen der Konzentration energiereicher Phosphate und den morphologischen Veränderungen bzw. der Wiederbelebbarkeit des Herzens (PAULUSSEN et al. 1968, HEARSE et al. 1974).

Die morphologischen Veränderungen des Herzmuskels unter normothermer Ischämie sind vielfältig: Nach 5-10 Minuten sahen PAULUSSEN und Mitarbeiter (1968) als erste Veränderungen leichte Mitochondrienschwellungen, Schwund der Mitochondriengranula und vereinzelt Cristaezerstörungen. Nach einer Stunde waren die Mitochondrienveränderungen stärker ausgeprägt, zusätzlich fanden sich im Zellkern Chromatinverklumpungen und Veränderungen des Karyoplasmas. Nach 6-12 Stunden wiesen die Myofibrillen schwerste Zerstörungen auf, die Glanzstreifen waren vielfach auseinandergedrängt. Zu gleichen Befunden kamen STEMMER et al. (1973), doch fanden sie nach einer Stunde normothermer Ischämie fast kein Glykogen mehr in den Zellen. MEESSEN (1964) berichtete zwar von einem reduzierten Glykogengehalt schon nach 5-10 Minuten, aber auch in sicher irreversibel geschädigten Zellen waren noch Glykogengranula nachweisbar. POCHE und OHM (1963) sahen in den ersten 15 Minuten die Entwicklung hyaliner Querbänder und fuchsinophiler Fleckungen. Beide Veränderungen werden noch als reversibel angesehen. Elektronenoptisch fanden sich nach 5-10 Minuten umschriebene Kontrakturen der Myofibrillen. Nach 45 Minuten wurden ein Zellödem, Vakuolisierung der Mitochondrien, Verlegung von Kapillaren durch ein Ödem des Endothels bzw. durch Mikrothromben beobachtet. Ein Zellödem bzw. die Schwellung des endoplasmatischen Retikulums und der Mitochondrien beruht auf einer hypoxidotischen Membranschädigung. Ein Versagen des energieabhängigen Ionentransportes durch die Zellmembran hat Elektrolytverschiebungen mit Vermehrung des intrazellulären Flüssigkeitsgehaltes zur Folge. (GEDIGK

et al. 1975, CIARDULLO et al. 1977)
Die ischämischen Schäden sind in den subendokardialen Muskelschichten am ausgeprägtesten. Auch bei Koronarperfusion mit Blut kann es infolge regionaler Blutverteilungsstörungen in diesem Bereich zu Nekrosen kommen (BUCKBERG et al. 1972, BRODY et al. 1975 b, MICHAELIS 1975 b). Klinisch können sich die Veränderungen äußern als sofort auftretendes oder allmählich sich entwickelndes postoperatives "low-cardiac-output"-Syndrom oder als Rhythmusstörungen. KRIAN et al. (1978) sowie andere Autoren wiesen nach, daß sich eine Myokardischämie unter klinischen Bedingungen durch Bestimmung des herzspezifischen Enzyms CK-MB nachweisen läßt.
Die Entwicklung subendokardialer Nekrosen kann protrahiert verlaufen, bis das Myokard manchmal erst nach Wochen dekompensiert. Diese Veränderungen sind die häufigste Todesursache nach offenen Herzoperationen (MICHAELIS 1975 a). Als Spätfolge sind subendokardiale Fibrosierungen Monate bis Jahre nach dem Herzstillstand beschrieben worden (BRODY et al. 1975 b, MALONEY et al. 1975).

4. Methoden der Kardioplegie

4.1. Der Herzstillstand durch Ischämie

Eine Ischämie des Herzens wird dadurch erreicht, daß nach Übernahme der Herzfunktion durch die extrakorporale Zirkulation die Aorta ascendens direkt distal der Aortenklappe abgeklemmt wird. Dadurch ist der Koronarkreislauf vom großen Kreislauf getrennt und die Blutversorgung des Herzens akut unterbrochen. Der daraufhin eintretende Herzstillstand ist Folge der mangelhaften Energieversorgung der Muskelzelle und des daraus sich ergebenden ATP-Mangels an den kontraktilen Elementen (GERCKEN 1970). Der Vorteil des Verfahrens liegt in der Einfachheit seiner Anwendung. Wie im vorhergehenden Abschnitt bereits ausgeführt wurde, treten jedoch schon bald nach Unterbrechung der Blutzufuhr metabolische und morphologische Veränderungen auf, die bei Erreichen eines gewissen Ausmaßes eine sichere Wiederbelebbarkeit des Herzens in Frage stellen. Um die Stillstandsdauer ausdehnen zu können, wird in den meisten Fällen eine Senkung des Energiebedarfs durch Hypothermie herbeigeführt. Auf die Abhängigkeit der Ischämietoleranz von der Temperatur soll in dem Abschnitt über Hypothermie eingegangen werden.
Eine andere Möglichkeit ist die zeitlich begrenzte Ischämie (z.B. 15 Minuten) mit nachfolgender intermittierender Koronarperfusion mit Blut, während der sich das Herz von der vorausgegangenen Belastung erholen soll. Die Frage nach der maximalen Ischämietoleranz des menschlichen Herzens bei Normothermie läßt sich nicht eindeutig beantworten. Sie wird beeinflußt von dem präoperativen Zustand des Myokards und dem Grad einer eventuell bestehenden Hypertrophie (BENTALL 1975). Außerdem bestehen große individuelle Unterschiede in der Belastbarkeit einzelner

Herzen (MACGREGOR et al. 1972). Auch wenn Ischämieperioden unter Normothermie bis über 50 Minuten ausgedehnt wurden (MEYER et al. 1975), so ergibt sich doch bei Durchsicht der Literatur der Eindruck, daß bei einer Begrenzung auf 15 Minuten noch eine gute Erholungsfähigkeit des Herzens besteht, nach 30 Minuten aber die morphologischen Veränderungen zunehmend schwerer werden und so die Komplikationsrate ansteigt (KIRSCH et al. 1972, MACGREGOR et al. 1972, REUL 1972, STEMMER et al. 1973, BENTALL 1975, FERRANS 1975, LEVITSKY et al. 1975 a, MEYER et al. 1975).

Eine länger dauernde Unterbrechung der Koronarzirkulation bewirkt jedoch einen myokardialen Temperaturabfall, so daß durch die Hypothermie die Ischämietoleranz verlängert wird (LÖHR 1959). Nach 12 Minuten Ischämie maß REUL (1972) Herztemperaturen um 33°C, nach 30 Minuten um 29°C und nach 40 Minuten um 28°C.
Eine intermittierende Ischämie wird durchgeführt, indem man kurzfristig (mindestens 5 Minuten) die Aortenklemme öffnet und so die Koronardurchblutung freigibt. Das im Sinus coronarius anfallende Blut muß abgesaugt werden. Stoffwechseluntersuchungen von HOFFMEISTER (1967) ergaben eine Abnahme der Glykolyse und der damit verbundenen Milchsäureproduktion während der Perfusionsphase. Die Sauerstoffzufuhr bewirkt also einen Wechsel von Anaerobiose zuAerobiose. Das Ausmaß dieser Erholung ist abhängig von der Dauer der vorausgegangenen Ischämieperiode. Die Gesamtperfusionszeit sollte länger als die Gesamtischämiezeit sein, wobei häufigere Perfusionen mit kürzeren Ischämieintervallen günstiger sind. Dennoch kann der Herzstillstand durch häufige Zwischenperfusionen nicht unbegrenzt verlängert werden. KÜBLER (Disk. zu BRETSCHNEIDER 1967) wies darauf hin, daß auch während der Perfusion ATP im Myokard zerfällt, der Metabolitstatus weiter verschlechtert wird und so durch die Zwischenperfusionen nur die Operationsdauer verlängert

wird. Intermittierende Perfusionen können auch zu einer Nukleotidverarmung des Myokards führen, da die bei einem Abbau von ATP, ADP und AMP entstehenden Nukleoside und Basen durch die Zellmembran permeieren können. Die für die Resynthese der energiereichen Phosphate wichtigen Nukleoside gehen dann durch den Auswascheffekt der Koronarperfusion dem Herzen verloren (DÖRING et al. 1975). ENGELMANN et al. (1976 b) berichten von subendokardialen Durchblutungsstörungen durch ein Ödem, das sich bei Reperfusion des bereits ischämisch geschädigten Myokards entwickelt. In Tierversuchen fanden LEVITSKY et al. (1977 b) weder metabolisch noch funktionell einen Unterschied zwischen kontinuierlicher (60 Minuten) und intermittierender (4x15 Minuten mit 5 minütigen Zwischenperfusionen) Ischämie. Um eine vollständige Ischämie des Herzens ganz zu vermeiden, beschrieben RIAHI et al. (1973) für koronarchirurgische Fälle die Verwendung eies sog. "Koronarkompressors". Mit einem gebogenen Metallstab wird die entsprechende Koronararterie proximal und distal der vorgesehenen Anastomosenstelle abgeklemmt und so das Operationsfeld blutfrei gehalten, während das Herz flimmert und in den übrigen Bereichen kontinuierlich perfundiert wird.

(Selektive) Koronarperfusion:

Da bei den unterschiedlichen operativen Eingriffen eine Koronarperfusion initial, intermittierend oder kontinuierlich selektiv durchgeführt wird, soll an dieser Stelle auf die ihr eigenen Komplikationsmöglichkeiten und Risiken kurz eingegangen werden.

Prinzipiell sind zwei Verfahren denkbar: PERFUSION DER AORTENWURZEL oder SELEKTIVE KANÜLIERUNG DER KORONARARTERIEN nach Eröffnung der Aorta ascendens. Letztere ist möglich bei allen Operationen, die mit einer Aortotomie einhergehen. Dabei liegt eine Gefahr in einer frühen Teilung der linken Koronararterie, so daß der Perfusionskatheter in den Ramus circumflexus vorgeschoben und der Ramus interventricularis anterior nicht oder unzureichend perfundiert

wird (SENNING 1967, FURLONG et al. 1972, BENTALL 1975, McGOON 1975, PULVER u. SATTER 1976). Nach GREEN et al. (1967) ist der Hauptstamm der linken Koronararterie in 48 % der Fälle kürzer als 10 mm. Andere Variationen, wie z. B ein getrennter Abgang der beiden Äste der linken Koronararterie aus der Aorta, wurden beschrieben (SENNING 1967). Intimaverletzungen der Koronararterien durch die Perfusionskanülen- oder -katheter können zu Dissektionen der Koronararterien sowie zu sekundären Stenosen der Koronarostien führen (PULVER et al. 1976, FRENZEL 1980). Der zusätzliche Zeitaufwand für eine langwierige Kanülierung der Koronararterien verlängert die Operationsdauer.

Eine adäquate selektive Koronarperfusion ist abhängig von dem Perfusionsdruck und dem daraus resultierenden Stromvolumen pro Zeiteinheit. Daraus ergibt sich die Forderung nach einer druck- und volumengesteuerten Koronarperfusion. Eine Überperfusion verursacht ein Ödem und daraus folgend subendokardiale Nekrosen (ISOM et al. 1973, COOLEY 1975, MALONEY et al. 1975, ENGELMANN et al. 1976 b). Ein zu niedriger Perfusionsdruck gewährleistet keine ausreichende Durchblutung sämtlicher Myokardbezirke. Als optimale Werte werden ein Perfusionsdruck von ca. 70 bis 100 mm Hg und ein Stromvolumen zwischen 150 und 250 ml/min angegeben (SENNING 1967, SUJANSKY et al. 1967, DIENSTKNECHT 1974, McGOON 1975, SCHULTE et al. 1975 a).

ELERT und THEES (1974) geben ein Verfahren zur kontrollierten Koronarperfusion an, ohne daß eigene Rollerpumpen mit ihrer bluttraumatisierenden Nebenwirkung benutzt werden müssen. Dabei wird das Koronarblut direkt aus der arteriellen Linie der HLM abgezweigt, und Druck- und Flußraten werden von in Länge und Durchmesser variierenden Perfusionskathetern gesteuert.

Umwandlung der nicht-pulsatilen in eine pulsatile Strömung hat nur im flimmernden, nicht aber im leerschlagenden Herzen eine bessere Blutverteilung zur Folge (STEED et al. 1978, KÖRFER 1979).

4.2. Der Herzstillstand durch Hypothermie

Der hypotherme Herzstillstand kommt in verschiedenen Formen zur Anwendung. Er läßt sich leicht mit verschiedenen anderen Methoden der Kardioplegie kombinieren, z.B. mit induziertem Kammerflimmern, ischämischem Herzstillstand oder der Anwendung spezieller kardiopleger Lösungen. Auf die klinisch angewandten Methoden und die funktionellen und strukturellen Veränderungen des Herzens, die allein auf die Hypothermie zurückzuführen sind, soll im Folgenden eingegangen werden.
Um die Abkühlung des Herzens auf die gewünschte Temperatur zu erreichen, stehen klinisch folgende Verfahren zur Verfügung:

1. Perfusionshypothermie + lokale Kühlung des Herzens durch Eisschnee oder eine 4°C kalte Lösung (z.B. Ringer-Laktat)
2. Koronarperfusion mit kaltem Blut
3. Koronarperfusion mit einer kalten zellfreien Lösung

Nach internationaler Übereinkunft unterscheidet man folgende vier Temperaturbereiche (SCHULTE et al. 1975 b):

leichte (mild) Hypothermie	35° - 32°C
mäßige (moderate) Hypothermie	32° - 28°C
tiefe (deep) Hypothermie	28° - 20°C
sehr tiefe (profound) Hypothermie	20° - 12°C

Erstmals entwickelten SHUMWAY und Mitarbeiter (1959) ein Verfahren zur lokalen Kühlung des Herzens. Sie konnten zeigen, daß Hundeherzen, die mit einer äußeren Spülung von 0-5°C kalter, isotoner Lösung stillgelegt wurden, Ischämiezeiten bis zu 60 Minuten gut tolerierten und die volle Kreislaufarbeit wieder übernehmen konnten.

Weitere Modifizierungen dieser Methode fanden in den folgenden Jahren eine weite Verbreitung:
GRIEPP et al. (1973) ließen die Körpertemperatur spontan auf ca. 33°C sinken, nachdem die Kreislaufarbeit von der EZZ übernommen wurde (anfangs keine Benutzung eines Wärmeaustauschers). Meistens jedoch wurde die allgemeine Hypothermie von ca. 30°C durch Abkühlung des Blutes im extrakorporalen Kreislauf erreicht. Nach Querabklemmung der Aorta wurde das Herz durch intraperikardiale Spülung mit 0-4°C kalter Kochsalz- oder Ringer-Lösung weiter abgekühlt. Dazu empfiehlt sich ein kontinuierliches Spülen und Absaugen mit einem Flow von ca. 100 ml/min. Damit läßt sich eine epikardiale Temperatur von 10-15°C und eine intramyokardiale Temperatur von 15-20°C erreichen. Wird die Aortenklappe ersetzt oder eine Ventrikulotomie durchgeführt, sollte zusätzlich der linke Ventrikel mit kalter Lösung durchspült werden, um größere intramyokardiale Temperaturdifferenzen zu vermeiden. Eine initiale Spülung mit mehreren Litern kalter Flüssigkeit sorgt für eine rasche Abkühlung.
BRODY et al. (1975 a) berichteten vo unter dieser Methode ausgeführten Stillständen bis zu 138 Minuten bei einer Letalität von 4,8 % für Klappenoperationen. Ähnliche Resultate fanden LAMBERTI et al. (1975) mit Zeiten von bis zu 2 Stunden und einer mittleren Letalität von 5,6 %. Im Vergleich zur intermittierenden Koronarperfusion mit Blut fanden auch BERCOT et al. (1975) für diese Form der Myokardprotektion bessere Ergebnisse.
MEYER und Mitarbeiter (1975) verwendeten ein allgemeine Hypothermie von 30°C und zusätzlich lokale Herzkühlung mit 12°C kalter Kochsalzlösung (Myokardtemperatur ca. 26°C) und fanden für koronarchirurgische Eingriffe im Vergleich zum normothermen, ischämischen Stillstand eine deutlich geringere Letalität (1,5 gegenüber 6,3 %). Jedoch traten in der Hypothermiegruppe gehäuft leichtere Komplikationen auf, wie z.B. ein beherrschbares "low-

cardiac-output"-Syndrom. Ischämieperioden bis zu 39 Minuten wurden vollkommen komplikationslos toleriert; die Ischämiedauer sollte jedoch 50 Minuten nicht überschreiten. Vermehrte Komplikationen, die direkt auf die Hypothermie zurüchzuführen gewesen wären, wurden nicht beobachtet, insbesondere trat keine gehäufte Arrhythmieneigung in der Hypothermiegruppe auf. Bei Vergleich des hypothermen, ischämischen Stillstandes mit der Ruhigstellung des Herzens durch spontanes Flimmern bei erhaltener Koronarperfusion fanden GRIEPP et al. (1975) bessere Ergebnisse für die Hypothermiegruppe.

Ein Nachteil der externen Kühlung des Herzens ist die fast unvermeidbare Entstehung intramyokardialer Temperaturgradienten (LYNEN 1963, PULVER 1968, STILES et al. 1977, ROSENFELDT u. WATSON 1979). Vor allem warmes Blut aus dem Bronchialkreislauf(parakoronararterieller Koronarkreislauf) trägt zu seiner Entstehung bei (NELSON et al. 1977). In vielen Fällen ist eine zusätzliche intrakavitäre Kühlung nicht möglich (z.B. in der Koronarchirurgie). Die Stoffwechselprozesse in den wärmeren Muskelbezirken verursachen eine Anhäufung von Metaboliten, die infolge der Ischämie nicht ausgewaschen werden können und so zu einer Azidose führen (KREUZER et al. 1963). Die Temperaturdifferenzen sind wahrscheinlich auch ursächlich an der Entstehung des oft zu beobachtenden initialen Kammerflimmerns beteiligt (LYNEN 1963, PULVER 1968, STILES et al. 1977). Nach Beobachtungen von LYNEN (1963) tritt es meist ca. 60 Sekunden nach Beginn der Abkühlung auf und dauert im Mittel ca. 10 Minuten. Es kann durch präoperative Gabe von Propranolol (REUL et al. 1974) sowie gleichmäßige und schnelle Abkühlung (PULVER 1968) bedeutend verkürzt werden.
STILES et al. (1977) fanden sogar eine durch das Flimmern verursachte Erwärmung des Myokards um bis zu 1,5°C. Die Flimmerbewegung verursacht durch ihren hohen Energie-

verbrauch eine intramyokardiale Azidose, welche die Ausgangsposition für eine Wiederbelebung des Herzens weiter verschlechtert. LYNEN (1963) fand eine direkte Abhängigkeit der Zahl der notwendigen Defibillationen von der Dauer des vorausgegangenen Kammerflimmerns.
Wird die äußere Abkühlung durch Applikation von Eisschnee ins Perikard durchgeführt, läßt sich zwar die Herztemperatur schnell senken, aber es besteht die Gefahr von Außenschichtschäden des Myokards. SPEICHER et al. (1962) sahen ödematöse Verquellungen, Muskelzellnekrosen und Fibroblastenwucherungen. LYNEN(1963) und PULVER (1968) berichteten von mehreren Fällen, in denen subepikardiale Nekrosen möglicherweise Ursache für ein letales Herzversagen waren. Nach Eisapplikation fanden POCHE und OHM (1963) subepikardiale Nekrosen und Blutungen. Der Schädigungsmechanismus besteht wahrscheinlich nicht nur in kältebedingten Gefäßveränderungen, sondern auch in einer direkten Schädigung der Muskelzellen.
Es wird auch von einer Irritation des Nervus phrenicus durch Eis berichtet, die zu postoperativen respiratorischen Störungen führen kann. (SØNDERGAARD u. SENN 1967, BENTALL 1975, BRODY et al. 1975 a) Im Gegensatz dazu fanden BARNER et al. (1977) keine Erfrierungsschäden am Herzen, und auch ROBICSEK (1973) berichtet nach langjähriger Anwendung von guten Resultaten mit lokaler Kühlung durch Eis ohne Erfrierungsschäden am Herzen oder am Nervus phrenicus.
Von vielen Autoren werden heute kombinierte Verfahren zur myokardialen Temperatursenkung beschrieben, weil alleinige Anwendung der lokalen Kühlung nur zu einer unzureichenden intramyokardialen Temperaturreduktion führt. Nach Untersuchungen von STILES et al. (1977) sinkt bei Patienten, die vor der Aortenabklemmung mit der EKZ auf 27°C abgekühlt werden, die Septumtemperatur nach einer dreiminütigen Spülung mit einer 10°C kalten Lösung im Mittel nur noch unwesentlich weiter auf 26,3°C

ab. Eine weitaus effektivere Abkühlung auf Werte von ca. 21°C wurden erreicht entweder durch zusätzliche Applikation 250 ml 10°C kalter Lösung unter Druck in den linken Ventrikel oder durch Injektion von 250 ml in die Aortenwurzel. In beiden Fällen wird die Flüssigkeit gleichmäßig im Myokard verteilt.
Demnach ist das beste Mittel zur myokardialen Temperatursenkung die Koronarperfusion mit einem kalten Medium. Bei Ganzkörperperfusion mit kaltem Blut sinkt die Temperatur im Kammerseptum innerhalb einer Minute auf die Werte des Vena-cava-Blutes ab (STILES et al. 1977). ROSENFELDT et al. (1979) fanden eine achtmal schnellere Senkung der Septumtemperatur durch kalte Koronarperfusion als durch äußere Herzkühlung. Nach diesen Untersuchungen erreicht man eine optimale Temperaturreduktion durch kombinierte Anwendung einer initialen kalten Koronarperfusion (2-4°C), Spülen des Herzens mit kalter Flüssigkeit (350 ml/min) und falls möglich Spülen der Herzinnenräume. Damit wird der Forderung nach einer schnellen und gleichmäßigen Abkühlung unter Vermeidung größerer intramyokardialer Temperaturdifferenzen am ehesten nachgekommen.
Diese Forderung wird auch erfüllt bei dem von SCHULTE et al. (1975 a) u. a. beschriebenen Verfahren: Eine allgemeine mäßige Hypothermie von 28 - 32°C wird durch Blutstromunterkühlung in der HLM herbeigeführt. Bei Operationen mit Aortenklappenersatz wird die Aorta nach Querabklemmung eröffnet. Beide Koronararterien werden kanüliert und es wird eine Koronarperfusion unter kontrollierten Druck- und Volumenbedingungen durchgeführt. Hierzu wird eine spezielle Pumpe verwendet ; der Druck beträgt in der Regel 80 mm Hg, das Volumen schwankt zwischen 150 und 250 ml/min. Während der Koronarperfusion soll das Herz schlagen, auftretendes Flimmern wird durch Defibrillation beseitigt.
Im Tierexperiment kühlten TYERS et al. (1974) das Herz

durch Koronarperfusion mit einfacher Ringer-Lösung. 100-200 ml 4°C kalter Lösung wurden mit einem Druck von 120 cm H_2O in die Aortenwurzel injiziert. Dabei trat nach ca. 5 Minuten ein elektrokardiographisch nachweisbarer Herzstillstand ein. Alle Tiere entwickelten nach einer Stunde Ischämie wieder eine normale Herzfunktion; die Herzen wiesen nur geringe histologische Veränderungen auf.
Im Vergleich zur Perfusion mit kaltem Blut ist für die Perfusion mit einer kalten zellfreien Lösung ein geringerer Perfusionsdruck nötig, da die Blutviskosität bei Kälte erheblich ansteigt (SUJANSKY 1967). Dieser hohe Druck kann u. U. Intimaschäden, Media- und Adventitiablutungen hervorrufen. Außerdem wurden nach Ringer-Laktat-Perfusion keine Mikroemboli oder Thromben gefunden. Allerdings trat bei einigen Tieren 10-12 Stunden nach Versuchsende Kammerflimmern auf. Eine mögliche Ursache der verstärkten Arrhythmieneigung ist eine Akzentuierung der ischämiebedingten intramyokardialen Azidose durch den Laktatgehalt der Lösung.

Das entscheidende Kriterium für den protektiven Effekt der Hypothermie ist die Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs (SHUMWAY et al. 1959, BRETSCHNEIDER 1964, BRODY et al. 1975 a, BUCKBERG et al. 1977).
Der Zusammenhang zwischen Ischämietoleranz und Temperatur wird durch den Temperaturkoeffizienten Q_{10} beschrieben, welcher angibt, um welchen Faktor sich die Ischämietoleranz bei einer Temperatursenkung von 10°C verlängert bzw. verkürzt. Unter klinischen Bedingungen beträgt dieser Q_{10}-Wert 2,0, d.h., daß eine Abkühlung des Herzens um jeweils 10°C die Ischämietoleranz verdoppelt (BRETSCHNEIDER 1964, KÜBLER et al. 1964, BIRCKS u. PULVER 1967, SCHULTE et al. 1975 b, ROE et al. 1977). MALONEY u. NELSON (1975) berichteten von einer verdoppelten Ischämietoleranz schon bei einer Temperatursenkung von 37°C auf 30°C. Nach

BIRCKS und PULVER (1967) gelten folgende Ischämiezeiten als tolerabel, wenn die Herzen wenig vorgeschädigt sind und ein gutes Operationsresultat erreicht wird:

15 Minuten bei 35°C
30 Minuten bei 25°C
60 Minuten bei 15°C
120 Minuten bei 5°C

Nach Versuchen an mit KCl stillgelegten Hundeherzen betrug der Temperaturkoeffizient Q_{10} 1,44 für den Bereich von 34 - 24°C, 1,62 für 24 - 14°C und 1,85 für 14 - 4°C (ARNOLD u. LOCHNER 1967).
Am Hundeherzen in situ fanden BUCKBERG und Mitarbeiter (1977) bei Temperatursenkung von 37 auf 22°C einen Abfall des O_2-Verbrauchs für das leerschlagende Herz auf 51 %, für das stillgelegte Herz auf 30 % und für das flimmernde Herz auf ebenfalls 30 %. Diese Werte beziehen sich auf den O_2-Verbrauch des linken Ventrikels für einen gegebenen Zeitraum. Dagegen findet sich im leerschlagenden Herzen für eine einzelne Kontraktion ein Anstieg des O_2-Verbrauchs mit abnehmender Temperatur. Dies ist auf den positiv inotropen Effekt der Kälte zurückzuführen, der in der Entwicklung höherer Spitzendrucke mit abnehmender Temperatur zum Ausdruck kommt. Da aber mit sinkender Temperatur die Herzfrequenz abnimmt (HEARSE et al. 1975), resultiert im Endeffekt auch für das schlagende Herz ein geringerer Sauerstoffverbrauch. Beim schlagenden Herzen ist also die bradykarde Wirkung entscheidend: Wird der negativ chronotrope Effekt der Hypothermie aufgehoben, wie es intraoperativ durch Katecholaminausschüttung oder Anästhetika möglich ist, geht der protektive Effekt der Temperatursenkung verloren. So sahen COOPER et al. (1977) Ischämiezeichen in intrakavitären EKG-Ableitungen, als sie die Herzfrequenz hypothermer Hundeherzen durch Schrittmacherimplantation steigerten. Der gesteigerte

O_2-Bedarf kann nur zum Teil durch vermehrte O_2-Extraktion des Koronarblutes gedeckt werden, da sowohl die Diastolendauer durch die Tachykardie verkürzt als auch die Koronarreserve durch die Hypothermie eingeschränkt wird. Um die nötige Bradykardie zu erreichen, empfahlen COOPER et al. (1977) die zusätzliche Kühlung des Sinusknotens durch Eis. Über diese Methode liegen jedoch erst Tierversuche vor.

Wenn das hypotherme Herz kontinuierlich oder intermittierend durchblutet werden soll, sind die kältebedingten Veränderungen des Muskeltonus und des Gefäßsystems von Bedeutung. Die Compliance des Myokards, d.h. die Dehnbarkeit der Muskelfasern für einen gegebenen Druck, nimmt im flimmernden Herzen mit abnehmender Temperatur zu, da die Intensität der Flimmerbewegung nachläßt. Im leerschlagenden Herzen dagegen nimmt die Compliance ab, d.h. die Wandspannung nimmt zu, was zu einer Behinderung des diastolischen Blutflusses führt (BUCKBERG et al. 1977). Eine weitere Verminderung der Compliance kann durch ein aufgrund ischämischer Schäden entstehendes Ödem verursacht werden (NELSON et al. 1977). Als Hinweis auf eine durch Hypothermie verminderte Koronarreserve fanden McCONNEL et al. (1977) bei niedrigeren Temperaturen nach kurzzeitiger Koronarokklusion eine geringere reaktive Hyperämie.
Für das schlagende Herz wirkt sich der positiv inotrope Effekt der Hypothermie nicht nur durch Erhöhung des Sauerstoffbedarfs pro Kontraktion, sondern auch durch eine ungünstige Beeinflussung der Koronardurchblutung negativ aus: Die verstärkte Muskelkontraktion führt zu einem verstärkten Blutrückfluß aus dem Koronargefäßsystem in die Aorta, so daß in der Diastole eine gewisse Blutmenge die Koronararterien erst wieder auffüllen muß und deshalb keinen nutritiven Effekt hat (COOPER et al. 1977, McCONNELL et al. 1977).
SUJANSKY (1967) weist auf eine Steigerung des Koronarwiderstandes durch Hypothermie hin, deren Ursache er in

einer reduzierten Produktion vasoaktiver Metabolite im stillgelegten Herzen und in einer Störung der lokalen Autoregulation der Gefäße sieht (vgl. a. BRAZIER et al. 1977, NELSON et al. 1977).
Diese Befunde weisen auf die Wichtigkeit der Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdruckes hin. Das normotherme Herz kann über autoregulatorische Mechanismen eine ausreichende Koronardurchblutung aufrechterhalten. Im hypothermen Herzen dagegen werden bei einem Druckabfall von 100 auf 50 mm Hg die subendokardialen Muskelschichten vermindert durchblutet, wie MCCONNEL et al. (1977) durch histologische und Stoffwechseluntersuchungen zeigen konnten.

Histochemische, licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen eine Schutzfunktion der Hypothermie hinsichtlich struktureller und metabolischer Parameter (MEESSEN 1964, BARNER et al. 1977). Im Gegensatz zum normotherm stillgelegten Herzen fanden POCHE u. OHM (1963) im durch Kaltblutperfusion abgekühlten Organ keine ischämischen Nekrosen. Die Veränderungen der Mitochondrienstruktur und der Glykogenschwund sind bei niedrigeren Temperaturen geringer (STEMMER et al. 1973). Nach Untersuchungen von HEARSE et al. (1975) sowie TYERS et al. (1977 a) ist der Gehalt an Kreatinphosphat, ATP und Glykogen nach hypothermem Stillstand höher als nach normothermer Ischämie.

Schon die Mitteilungen über Erfrierungsschäden des Myokards nach Eisapplikation deuten darauf hin, daß die tiefstmögliche Herztemperatur nicht unbedingt auch die beste ist. BRAIMBRIDGE et al. (1973) fanden bei Perfusionstemperaturen von 10-15°C stärkere Schäden als bei Temperaturen um 30°C.
Um die optimale Temperatur für ein Koronarperfusat zu ermitteln, unternahmen TYERS et al. (1977 a) Versuche am

isolierten Rattenherzen mit Perfusionslösungen von 4, 10, 15, 20 und 37°C. Sowohl metabolisch als auch funktionell die besten Ergebnisse zeigten die bei 10 und 15°C perfundierten Herzen. Zwar war der Gehalt an Glykogen und energiereichen Phosphaten in der 4°C-Gruppe am höchsten, jedoch zeigten diese Herzen in der Reperfusionsphase einen starken Abfall von Glykogen und ATP und keinen Anstieg des Kreatinphosphats. Dies ist möglicherweise Ausdruck einer kältebedingten Membranschädigung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Hypothermie des Herzens bei fast allen Formen des Herzstillstandes eine bedeutende Rolle spielt. Eine schnelle und gleichmäßige Abkühlung erreicht man am besten durch Koronarperfusion mit kaltem Blut oder einer kalten zellfreien Lösung. Zusätzliche externe Kühlung des Herzens verhindert die Wiedererwärmung - vor allem über das Mediastinum - während längerer Operationszeiten. Dabei sollte die Anwendung von Eis oder Eisschnee wegen der beschriebenen histologischen und funktionellen Auswirkungen besser zugunsten der Spülung mit ca. 4°C kalter Lösung (z.B. Ringer-Lösung, Ringer-Laktat) aufgegeben werden.

4.3. Der Herzstillstand durch induziertes Kammerflimmern

Der Herzstillstand durch induziertes Kammerflimmern wurde zum ersten Mal von SENNING (1952) beschrieben. Seine Anwendung ist relativ einfach: Um das Flimmern einzuleiten, werden zwei Wechselstromelektroden mit einer Spannung von 1-4 Volt am Herzen aufgebracht. Sofort tritt ein mechanischer, jedoch kein elektrischer Herzstillstand ein. Man beendet ihn durch Entfernen der Elektroden. Tritt nicht spontan wieder Sinusrhythmus ein, wird das Herz elektrisch defibrilliert. Eventuell sind mehrere Defibrillationen erforderlich. Der Vorteil des Verfahrens liegt in seiner einfachen Anwendung, der Vermeidung von Luftembolien (SENNING 1952, BENTALL 1975, GROVER et al. 1977), der Aufrechterhaltung der Koronardurchblutung und der sicheren mechanischen Ruhigstellung des Herzens. Dadurch sind in bestimmten Situationen weitaus bessere Arbeitsbedingungen als am schlagenden Herzen gegeben. Das anfallende Koronarblut muß abgesaugt werden, da es die Sicht des Chirurgen behindern kann. Klinisch sind zwei Möglichkeiten des induzierten Kammerflimmerns gebräuchlich:

1. Das spontane Kammerflimmern:

   Das Herz wird durch kurzzeitige Applikation eines Wechselstroms im Spannungsbereich von 1-4 Volt zum Flimmern gebracht. Anschließend werden die Elektroden entfernt und das Herz flimmert meist spontan weiter.

2. Das elektrisch unterhaltene Kammerflimmern:

   Bei dieser Form werden die Elektroden nach Eintritt der Flimmerbewegung nicht entfernt und das Flimmern wird während der ganzen Operationsdauer elektrisch unterhalten.

Durch künstlich induziertes Flimmern wird sowohl der Sauerstoffverbrauch als auch die Durchblutung des Herzens beeinflußt. Durch die extrakorporale Zirkulation wird das

Herz von seiner Auswurfarbeit befreit; dadurch sinkt der Sauerstoffverbrauch auf ca. 40 % des arbeitenden Herzens (HOTTENROTT et al. 1974 a). Wird nun das leerschlagende, entlastete Herz zum Flimmern gebracht, zeigt sich nach Untersuchungen von ISOM et al. (1973) kein signifikanter Anstieg des Sauerstoffverbrauchs. Dagegen fanden HOTTENROTT et al. (1974 a) sowie BUCKBERG u. HOTTENROTT (1975) einen Anstieg des O_2-Verbrauchs fast bis auf die Werte des arbeitenden Herzens. Auch GROVER et al. (1977) teilten höhere Sauerstoffverbrauchswerte für das flimmernde Herz mit. Dabei zeigt sich, daß der Sauerstoffverbrauch des spontan flimmernden Herzens stärker erhöht ist als der des kontinuierlich stimulierten Organs. Dies bedeutet jedoch nicht, daß der SauerstoffBEDARF des spontan flimmernden Herzens höher ist, da der SauerstoffVERBRAUCH nur bei ausreichender Blutversorgung des Herzens dem Bedarf entspricht. Anderenfalls wird der Verbrauch von der angelieferten Menge limitiert (BUCKBERG et al. 1972). Tatsächlich ist die Durchblutung der inneren Muskelschichten im spontan flimmernden, nicht hypertrophierten Ventrikel deutlich erhöht. Dies ist als kompensatorische Steigerung zur Deckung des vermehrten O_2-Bedarfs anzusehen. Da keine Anzeichen für eine metabolische oder strukturelle Schädigung auftreten, reicht im spontan flimmernden Herzen die Durchblutungssteigerung zur Deckung des erhöhten Sauerstoffbedarfs aus. Dagegen fanden GROVER et al. (1977) zwar eine Zunahme der Gesamtdurchblutung des Herzens, aber keine Unterschiede hinsichtlich der endo- / epikardialen Verteilung; und auch CIARDULLO et al. (1977) sahen keine durch Flimmern hervorgerufenen Änderungen der Durchblutungsverhältnisse bei normalen, d.h. nicht stenosierten Koronararterien.

Im Gegensatz zu dem erhöhten Blutfluß in den subendokardialen Muskelschichten spontan flimmernder Herzen sinkt die Durchblutung der innersten Muskelschichten bei elektrisch unterhaltenem Flimmern ab (HOTTENROTT

et al. 1974 a). Daraus folgt, daß der reduzierte O_2-Verbrauch des elektrisch flimmernden Herzens nicht auf einen verminderten Bedarf zurückzuführen ist, sondern auf die unzureichende Anlieferung von Sauerstoff durch die eingeschränkte Koronardurchblutung. Laktat- und H^+-Ionenanstieg im Koronarsinusblut weisen auf eine anaerobe Stoffwechsellage hin (BUCKBERG u. HOTTENROTT 1975). Der K^+-Anstieg im venösen Koronarblut ist ein Zeichen für eine ischämiebedingte Membranschädigung der Herzmuskelzellen. Ebenso fand sich im Vergleich zum spontan flimmernden Herzen eine signifikante Funktionseinbuße nach elektrisch unterhaltenem Flimmern. ISOM et al. (1973) berichteten von erhöhten Werten der Enzyme CPK und LDH nach induziertem Kammerflimmern, und auch GRIEPP et al. (1975) fanden eine verschlechterte subendokardiale Durchblutung mit daraus resultierender schädigungsbedingter Erhöhung der Serumwerte für GOT und LDH. In Herzen, die durch Flimmern stillgelegt wurden, ließen sich gehäuft hämorrhagische Nekrosen nachweisen (NAJAFI et al. 1969). In hypertrophierten Ventrikeln sind nach induziertem Flimmern ein Ödem, fokale Blutungen und Gruppen geschädigter Muskelzellen zu beobachten. Diese Veränderungen sind vor allem in den subendokardialen Muskelschichten des linken Ventrikels ausgeprägt (HOTTENROTT et al. 1973).

Der erhöhte Energiebedarf des flimmernden Herzmuskels ist bedingt durch die schnellen, fortlaufenden und unkoordinierten Muskelkontraktionen. Im schlagenden Herzen steht den Muskelfasern in der Diastole eine Erholungspause zur Verfügung, in der die energieverbrauchenden Prozesse sistieren. Während des Flimmerns dagegen stehen die Muskelfasern fast ständig unter Spannung. Die Anzahl der flimmernden Fasern - und damit das Ausmaß des Energiebedarfs - ist abhängig von der Art und Stärke des elektrischen Stimulus (HOTTENROTT et al. 1974 c). Verwendung von Gleichstrom hat einen günstigeren Effekt als der

meistens verwendete Wechselstrom (REIS et al. 1967, BAIRD 1975). Die verwendete Stromspannung sollte in jedem Fall so niedrig wie möglich gehalten werden.
Einen schwerwiegenden Faktor stellt der hypertrophierte Ventrikel dar, wie er vor allem bei Aortenklappenfehlern vorkommt. Hier treten schon bei spontanem Flimmern Schäden auf (ISOM et al. 1973, BUCKBERG u. HOTTENROTT 1975). SPANOS und Mitarbeiter (1977) fanden eine deutlich höhere Letalität für Patienten, bei denen während einer Aortenklappenoperation spontan Kammerflimmern auftrat und bis zum Operationsende nicht beseitigt wurde. In dieser Gruppe betrug die Letalität 7,3 %; in der Vergleichsgruppe dagegen (schlagendes Herz während der gesamten Operationsdauer) nur 1,5 %. Im Vergleich zum normalen Herzen ist im hypertrophierten Ventrikel sowohl die Gesamtdurchblutung als auch die regionale Blutverteilung ungünstig beeinflußt, wenn das Herz flimmert (HOTTENROTT et al. 1973).
Für einen adäquaten Blutfluß ist ein ausreichend hoher Perfusionsdruck notwendig. Der effektive Perfusionsdruck ist gleich der Differenz zwischen proximalem Koronararteriendruck, entsprechend dem Aortenwurzeldruck, und dem intramyokardialen Druck (ARCHIE 1975, CIARDULLO et al. 1977). Demnach führen alle Faktoren, die den Aortenwurzeldruck senken bzw. den intramyokardialen Druck erhöhen, zu einer Verminderung des koronaren Durchflusses. Der intramyokardiale Druck beträgt in der Diastole 0-8 mm Hg (ARCHIE 1975), steigt aber durch Flimmern im inneren Wanddrittel auf 50 mm Hg, im mittleren Drittel auf 30 mm Hg und im äußeren Drittel auf 10 mm Hg an (BAIRD et al. 1975). Diese Werte erklären die Befunde von BRAZIER et al. (1977), der bei einer experimentellen Senkung des Perfusionsdruckes von 100 auf 50 mm Hg histochemische Ischämiezeichen und eine vermehrte Laktatproduktion fand. Auch über Stenosen in stark sklerosierten Koronararterien kann es zu einem kritischen Druckabfall

kommen (BRAZIER et al. 1977, CIARDULLO et al. 1977). Eine weitere Durchblutungsbehinderung durch intramyokardialen Druckanstieg wird durch ein Ödem verursacht (BENTALL 1975, BRAZIER et al. 1977, GROVER et al. 1977), da im flimmernden Herzen der Lymphabfluß fast völlig zum Erliegen kommt (JOWETT 1971). Die Veränderungen verlaufen progredient: Durch das Ödem wird die Blutversorgung weiter verschlechtert, die ischämischen Schäden nehmen zu und führen zu weiterem Flüssigkeitsaustritt aus dem Gefäßsystem - es resultiert ein circulus vitiosus. Der Koronarwiderstand nimmt mit längerer Flimmerdauer zu (HOTTENROTT et al. 1973, BRAZIER et al. 1977).

SENNING (1967) fand nach einer Stunde Koronarperfusion des flimmernden Herzens einen Anstieg des Herzgewichts um 50 %, was bei schlagendem Herzen nicht vorkam. Eine Verbesserung der Durchblutung kann durch Mannitolgabe erreicht werden, da Mannitol durch seine osmotischen Eigenschaften einer Ödementstehung entgegenwirkt (WILLERSON et al. 1972, WEISFELDT et al. 1973).

Das flimmernde Herz reagiert besonders empfindlich auf eine infolge ungenügender Druckentlastung auftretende Überdehnung der Ventrikel. Nach dem Gesetz von LA PLACE bewirkt ein vergrößerter Ventrikelradius eine zunehmende Wandspannung und dadurch einen erhöhten O_2-Bedarf (MONROE u. FRENCH 1960, SENNING 1967, HOTTENROTT et al. 1974 b). Experimentelle Überdehnung flimmernder Hundeherzen führt zu anaerober Stoffwechsellage und reduzierter postoperativer Herzleistung (HOTTENROTT et al. 1974 b). Daraus ergibt sich zwanglos die Forderung nach einer effektiven Druckentlastung der Ventrikel durch ein Drainagesystem (Vent).

Aufgrund der vielfältigen Komplikationsmöglichkeiten lehnen heute viele Autoren das induzierte Kammerflimmern als Methode zur Herzruhigstellung ab. BUCKBERG et al. (1975) berichten von weitaus besseren klinischen Ergebnissen bei Operationen am leerschlagenden Herzen: Das Herz wird

kontinuierlich mit 32°C kaltem Blut perfundiert und sollte möglichst schlagen. Sind intermittierende Ischämieperioden notwendig, sollten diese auf maximal 15 Minuten begrenzt werden; bei spontan auftretendem Kammerflimmern wird sofort defibrilliert. Gelingt dies nicht, wird die Temperatur weiter auf 29°C gesenkt. Nach strenger Einhaltung dieser Kriterien benötigten signifikant weniger Patienten postoperativ stützende Kreislaufmittel. Auch CANKOVIĆ-DARRACOTT et al. (1977) fanden schlechtere Ergebnisse bei flimmerndem Herzen als bei Anwendung anderer Methoden.

Andererseits wird das Verfahren des Kammerflimmerns noch immer angewandt, wobei vor allem eine Kombination mit Hypothermie verbreitet ist. WILSON und Mitarbeiter (1972) benutzen spontanes Kammerflimmern bei einer Temperatur von 32°C..Ist in koronarchirurgischen Fällen kurzzeitig ein blutleeres Operationsfeld nötig, wird lediglich die betreffende Koronararterie proximal und distal der vorgesehenen Anastomose angeschlungen und gedrosselt, um eine vollständige Ischämie des übrigen Herzens zu vermeiden.

Wie aus Untersuchungen von BRAZIER et al. (1977) sowie BUCKBERG et al. (1977) hervorgeht, hat Hypothermie sowohl einen günstigen Effekt auf den O_2-Bedarf als auch auf die Blutverteilung im flimmernden Myokard. Mit sinkender Temperatur nimmt die Frequenz und Stärke der unregelmäßigen Muskelkontraktionen ab, was zu einer Verminderung des Energiebedarfs führt. Der Sauerstoffverbrauch nimmt im flimmernden Herzen von 6,5 ml/100 g·min für 37°C auf 1,5 ml/100 g·min für 22°C ab (BUCKBERG et al. 1977).Da, wie schon erwähnt, Hypothermie eine Zunahme der Compliance des flimmernden Herzens bewirkt, resultiert ein geringerer intramyokardialer Druck, wodurch wiederum der Perfusionsdruck zwischen Aorta und den subendokardialen Muskelschichten vergrößert wird.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nur spontanes Flimmern des nicht hypertrophierten Ventrikels als praktikable Methode angesehen werden kann. Elektrisch unterhaltenes Flimmern ruft schon im nicht hypertrophierten Ventrikel Schäden hervor, da es den Sauerstoffverbrauch steigert und gleichzeitig die Myokarddurchblutung reduziert. Eine intramyokardiale Drucksteigerung durch eine unzureichende Entlastung oder ein Ödem verhindert ebenfalls einen adäquaten koronaren Blutfluß.
Hypertrophierte Ventrikel sind besonders anfällig für regionale Störungen der Blutverteilung, wobei die subendokardialen Muskelschichten am meisten gefährdet sind.
Das hypertrophierte Herz kann schon durch spontanes Flimmern geschädigt werden. Hypothermie hat durch Beeinflussung der Stärke der Flimmerbewegung und durch Herabsetzung des Myokardstoffwechsels einen deutlich protektiven Effekt. Nach experimentellen und klinischen Untersuchungen scheint nur die Kombination von induziertem Kammerflimmern mit Hypothermie für bestimmte Situationen ausnahmsweise ein erfolgversprechendes Verfahren zu sein. Auf einen genügend hohen Perfusionsdruck, ausreichende Entlastung des Herzens und möglichst kurze Ischämieperioden sollte dabei besonders geachtet werden.

4.4. Der Herzstillstand durch spezielle kardioplege Lösungen

4.4.1. Vorwiegend durch hohe Kaliumkonzentrationen charakterisierte Lösungen

4.4.1.1. Zur Entwicklung kaliumhaltiger kardiopleger Lösungen

Zur Erzielung besserer Operationsbedingungen versuchten MELROSE et al. (1955) eine Möglichkeit zu finden, das Herz reversibel und vollständig stillzulegen. In Tierversuchen ließ sich durch Injektion von Kaliumzitrat (25 - 100 mg/ml entspr. 245 - 980 mval K^+/l) in die Aortenwurzel innerhalb von 5 Sekunden ein Herzstillstand erreichen. Nach einer Stillstandsdauer von 15 Minuten gelang eine Wiederbelebung der Herzen jedoch nur in ca. 70 % der Fälle. In weiteren Versuchen am isolierten Herzen gelang es, die Ischämietoleranz bis auf maximal 55 Minuten zu verlängern. Dabei ergab sich eine zur Erzielung eines Herzstillstandes notwendige Mindestkonzentration von 1 mg Kaliumzitrat/ml (entspr. 10 mval K^+/l). Bei Verwendung von 5 mg/ml (entspr. 50 mval K^+/l) war der Stillstand in allen Fällen vollständig. Das Herz steht so lange still, wie sich noch eine ausreichende Kaliumkonzentration in den Koronararterien befindet. Durch Auswaschen der Lösung während der Reperfusion mit Blut läßt sich der Stillstand aufheben. Während dieses diastolischen Stillstandes sind die Herzen schlaff, und der Sauerstoffverbrauch ist herabgesetzt.
Obwohl in der Folgezeit viele Nachteile der Kalium-Kardioplegie aufgezeigt wurden, waren die Untersuchungen von MELROSE doch der erste Schritt zur Entwicklung eines Herzstillstandes durch spezielle kardioplege Lösungen, und auch heute hat Kalium wieder einen hohen Stellenwert

als kardiopleges Agens.
HEIMSWORTH et al. (1959) fanden in mit Kaliumzitrat stillgelegten Herzen häufiger und ausgeprägtere Herzmuskelnekrosen und fettige Degenerationen als in einer Vergleichsgruppe (ischämischer Stillstand ohne Kaliumzitratgabe). Über ähnliche Beobachtungen berichtete LÖHR (1959). Funktionelle Untersuchungen von WALDHAUSEN et al. (1960) gaben Hinweise darauf, daß diese Veränderungen Ursache postoperativer Insuffizienz des Herzens sein können.
Histologische Untersuchungen durch Kaliumzitrat stillgelegter Herzen von POCHE u. OHM (1963) ergaben in allen Fällen ein interstitielles Ödem und in den meisten Fällen z.T. sehr ausgedehnte Muskelzellnekrosen. Die morphologischen Veränderungen nach Kaliumzitrat sind eindeutig ausgeprägter als nach ischämischem Stillstand unter Hypothermieschutz (MEESSEN 1964). PULVER (1968) sprach von einer "direkten histotoxischen Schädigung der Herzmuskelzelle" durch Kaliumzitrat.
Möglicherweise ist nicht nur das Kalium, sondern auch das Zitrat verantwortlich für die aufgeführten Schäden, da Zitrat als Komplexbildner der Herzmuskelzelle alle zweiwertigen Metallionen, insbesondere Calcium und Magnesium, entzieht (LÖHR et al. 1960, POCHE u. OHM 1963, BRETSCHNEIDER 1964). Einen günstigeren Effekt von Kaliumchlorid als von Kaliumzitrat fanden HEARSE et al. (1976) am isolierten Rattenherzen. Ein weiterer Schädigungsmechanismus kann in der Hemmung der anaeroben Glykolyse durch Zitrat liegen (HEARSE et al. 1975, TYERS et al. 1975 c).
In Versuchen am isolierten Rattenherzen konnten TYERS et al. (1975 c) keinen ungünstigen Effekt von Zitrat nachweisen, sondern fanden eine zu hohe Kaliumkonzentration als Schädigungsursache. Ein Vergleich der MELROSE - Lösung mit einem Kaliumgehalt von ca. 250 mval/l mit Lösungen niedrigerer Kaliumkonzentration ergab funktionell

und histologisch ungünstigere Ergebnisse für erstere Gruppe. Dagegen zeigten Herzen nach Kardioplegie mit einer hypothermen, isotonen Lösung mit einem Kaliumgehalt von 26 mval/l nach einer Stunde Ischämie gute funktionelle Erholung und keine histologischen Schäden. Auch GAY (1975 b) berichtete von schlechteren Ergebnissen bei Verwendung höherer Kaliumkonzentrationen (75 mval/l).
Demnach sind Kaliumschäden dosisabhängig und der extrem hohe Kaliumgehalt der MELROSE - Lösung ist für die unbefriedigenden Ergebnisse verantwortlich zu machen (GAY u. EBERT 1973, TYERS et al. 1975 c).

4.4.1.2. Der Wirkungsmechanismus kardiopleger Lösungen

Eine kardioplege Lösung soll über zwei Mechanismen eine sichere Myokardprotektion gewährleisten:

1. Durch eine schnelle und dauerhafte mechanische und elektrische Ruhigstellung des Herzens (Kalium)
2. Durch eine rasche, gleichmäßige Abkühlung des Herzens während der gesamten Ischämiedauer (Hypothermie)

Beide Komponenten bewirken eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs durch Befreiung des Herzens von seiner äußeren Arbeit und durch kälteinduzierte Stoffwechselsenkung des Myokards. Ist für eine schnelle Ruhigstellung des Herzens vor allem die Zusammensetzung der kardioplegen Lösung wichtig, so hängt eine gleichmäßige Abkühlung des Herzmuskels von der Temperatur und der Anwendungsweise der Lösung ab.

Zusammensetzung:

Die Elektrolytzusammensetzung einer kardioplegen Lösung sollte keine allzu großen Differenzen zur Extrazellulärflüssigkeit aufweisen (JYNGE et al. 1977), da sowohl durch extrem hohe (z.B. Kalium) als auch durch extrem niedrige (z.B. Calcium) Elektrolytkonzentrationen Schäden verursacht werden können. Außerdem ist ein Übertreten des Koronarperfusats in den Körperkreislauf nicht immer sicher zu vermeiden (ROE et al. 1977).
Die Verwendbarkeit von Kalium als Kardioplegikum liegt in seiner Eigenschaft, das Herz schlagartig stillzulegen und so den Myokardstoffwechsel zu senken (ARNOLD u. LOCHNER 1965, GAY u. EBERT 1973, HEARSE et al. 1975). Der Mechanismus, der zur Aufhebung der elektrischen Aktivität des Herzens führt, liegt in dem Ausgleich des intra- / extrazellulären Kalium-Konzentrationsgradienten, der zur Herstellung eines Ruhepotentials nötig

ist (LÖHR 1959). Ein Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentration senkt das Ruhepotential, führt in gleichem Maße aber auch zu einer Erhöhung des Ruhestoffwechsels, die sich in einer Zunahme des anaeroben Energieumsatzes zeigt; demnach führt der reine Kaliumchloridstillstand nicht zu echten Ruhebedingungen (BRETSCHNEIDER 1964). Aus diesen und den weiter oben angeführten Befunden nach Verwendung extrem hoher Kaliumkonzentrationen erklärt sich die Verwendung weitaus niedrigerer Kaliumkonzentrationen in den heutigen kardioplegen Lösungen.

Da sowohl Kalium in zunehmender Konzentration als auch Hypothermie die Herzfrequenz bis zum Herzstillstand senken können, läßt sich durch die Kombination von Kalium-Kardioplegie mit mittlerer Hypothermie die zur Erzielung eines Stillstandes nötige Kaliumkonzentration senken (HEARSE et al. 1975).

Den gleichen kaliumsynergistischen Effekt hat Procain, dessen Zugabe zum Koronarperfusat die Erzielung eines schnellen Herzstillstandes bei niedrigeren Kaliumkonzentrationen ermöglcht (HEARSE et al. 1976, STILES et al. 1977). Ebenfalls protektiv wirkt der Zusatz von Magnesium (HEARSE et al. 1976).

Die heute üblichen Kaliumkonzentrationen liegen in der Regel zwischen 20 und 40 mval/l, was sich auch experimentell als günstig erwiesen hat: GAY u. EBERT (1973) verwendeten 25 mval/l, GAY (1975 a) 37 mval/l, RAO et al. (1976) 25 mval/l, NELSON et al. (1976) 30 mval/l, BEHRENDT u. JOCHIM (1978) 25 mval/l, HEARSE et al. (1976) 13 mval/l in Kombination mit 16 mMol/l Magnesiumchlorid.

Der Frage nach dem Calciumgehalt einer kardioplegen Lösung scheint eine besondere Bedeutung zuzukommen. In der Verwendung Calcium-freier Lösungen sehen TYERS et al. (1975 b) ein mögliches Schädigungsmoment. Ebenso schuldigten JYNGE et al. (1977) das Fehlen von Calcium in den Lösungen von BRETSCHNEIDER (1964) und KIRSCH (1972) als Ursache für deren unbefriedigende Ergebnisse im Tierexperiment an.

Isolierte Rattenherzen zeigten weder nach Perfusion mit Calcium-haltiger noch nach Perfusion mit Calcium-freier Lösung morphologische Veränderungen. Wurde aber nach vorausgegangener Ca-freier Perfusion mit einer Ca-haltigen Lösung nachperfundiert, wiesen die Herzen schwere strukturelle und ultrastrukturelle Veränderungen auf: geschwollene Mitochondrien, Glanzstreifendehiszenzen, Zerstörungen von Myofibrillen und Zellmembranen (ZIMMERMANN et al. 1967, HOLLAND u. OLSON 1975, YATES u. DHALLA 1975). ZIMMERMANN et al. (1967) prägten für diese Erscheinung den Begriff "Calcium-Paradox". Der Schädigungsmechanismus beruht wahrscheinlich auf einer Ca-Permeabilitätsstörung der Zellmembran durch eine Schädigung in der Phase der Ca-freien Perfusion. Anschließend führt während der Reperfusion ein bis auf das 20fache der Norm gesteigerter Einstrom zu einem intrazellulären Calcium-Überschuß, der zu einem schnellen Abfall energiereicher Phosphate und zu einer toxischen Schädigung der Zellorganellen führt. Eine niedrigere Natriumkonzentration bzw. eine höhere Kaliumkonzentration des Ca-freien Koronarperfusats verhindert das Auftreten des "Calcium-Paradox"-Phänomens (YATES u. DHALLA 1975). Eine Temperatursenkung von 37 auf 4 ^{o}C verhindert die morphologischen Veränderungen und führt zu einer kompletten Erholung der Herzen. Im Tierversuch ließen sich bessere funktionelle Ergebnisse nach ischämischem Herzstillstand durch Vorbehandlung mit Nifedipin (Adalat^{R}) erzielen. Das Medikament soll durch Hemmung des transmembranösen Ca-Flusses einen intrazellulären Calcium-Überschuß und seine Folgen verhindern (CLARK et al. 1977).

Ob Zugabe von Glukose und Insulin zum Koronarperfusat einen günstigen Effekt hat, ist davon abhängig, ob das Herz ischämisch (geringer oder kein Koronarfluß) oder anoxisch (aufrecht erhaltener Koronarfluß mit reduziertem O_2-Gehalt) stillgelegt ist. Unter anoxischen Bedingungen

sind Glukose- und Glykogenverbrauch gesteigert, und Glukosezusatz zum Koronarperfusat verbessert die Ischämietoleranz. Dagegen ist die Glukoseutilisation im ischämischen Herzen gestört. Durch Spaltung energiereicher Phosphate und der Entwicklung einer intrazellulären Azidose kann Glukose sogar toxisch wirken (TYERS 1975 b). Die Azidose hemmt die Phosphofruktokinase und führt so zu einer weiteren Verschlechterung der Stoffwechsellage (LEVITSKY u. FEINBERG 1975 a). Am isolierten Rattenherzen fanden HEARSE et al. (1976) keinen Einfluß von Glukose- und Insulinzugabe zum Koronarperfusat auf die Erholungsfähigkeit.

Nach klinischen Befunden von IYENGAR et al. (1976) dagegen führt die praeoperative intravenöse Verabreichung einer Glukose-Insulin-Kalium (GIK) - Infusion zu einer Erhöhung des Glykogengehaltes der Herzmuskelzelle und zu einer verringerten Häufigkeit postoperativer Komplikationen. Die Lösung besteht aus 10 % Dextrose in H_2O, 10 E Insulin und 40 meq Kalium. Eine zusätzlich kurz vor Operationsbeginn vorgenommene Bolusinjektion von 50 % Dextrose in H_2O (0,5 ml/kg Körpergewicht) führte zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse.

Tierexperimentell fanden KRAUSE und Mitarbeiter (1973) histologisch und funktionell geringere Veränderungen des Herzens nach präischämischer GIK-Infusion (125 g Glukose, 12,5 E Insulin, 10 meq Kalium /l). AUSTEN et al. (1961) sowie HEWITT et al. (1973) berichteten von einer positiven Korrelation zwischen myokardialem Glykogengehalt und Ischämietoleranz. Dem entgegen stehen Befunde von MEESSEN (1964), wonach auch noch in sicher irreversibel geschädigten Zellen noch Glykogengranula nachweisbar sind. Auch nach BRETSCHNEIDER (1964) und ISSELHARD (1967) kann die Glykogenreserve des Myokards nicht als limitierender Faktor der Ischämietoleranz angesehen werden.

Eine weitere Möglichkeit der Beeinflussung des Herzstoff-

wechsels ist die Verwendung von Kreatinphosphat und ATP im Koronarperfusat. HEARSE et al. (1976) fanden für beide Phosphatverbindungen einen günstigen Effekt, obwohl nicht bewiesen ist, daß ATP durch Zellmembranen hindurchtreten kann (LEVITSKY u. FEINBERG 1975 b). Durch Zugabe von Kreatin und Insulin erreichten LEVITSKY u. FEINBERG (1975 b) einen geringen ATP-Anstieg im isolierten Rattenherzen.

Zur Verhinderung bzw. Reduzierung eines myokardialen Ödems wird die Lösung im Vergleich zum Blut (Osmolarität 290-300 mosm/l) leicht hyperosmolar eingestellt, was entweder durch Mannitol (SCHACHNER et al. 1976, MOLINA et al. 1977, BEHRENDT u. JOCHIM 1978) oder Dextrose bzw. Glukose (ADAMS et al. 1977, ROE et al. 1977, STILES et al. 1977, TUCKER et al. 1979) erreicht wird.

Um die bereits beschriebenen schädigenden Einflüsse einer Azidose zu vermindern, sollte der pH-Wert der Lösung im alkalischen Bereich liegen. Hierfür wird meistens Bikarbonat-Puffer benutzt (FISK et al. 1977 a, STILES et al. 1977, TYERS et al. 1977 b). Der ebenfalls häufig verwendete THAM-Puffer (MOLINA et al. 1977, ROE et al. 1977, TUCKER et al. 1979) kann durch seinen positiv inotropen Effekt den myokardialen Sauerstoffbedarf steigern (BEIERHOLM et al. 1975).
In einer neueren Form der BRETSCHNEIDER-Lösung (BRETSCHNEIDER et al. 1975 b) kommt Histidin/Histidin-HCl als Puffersystem zur Anwendung.

Die Bedeutung der Hypothermie:

Der kaliuminduzierte Herzstillstand wird heute praktisch immer mit Hypothermie kombiniert. Am isolierten Rattenherzen konnte der synergistische Effekt von Kalium und Hypothermie nachgewiesen werden (HEARSE et al. 1975,

SCHAFF et al. 1977). Ob dabei die Kalium- oder die Hypothermiewirkung überwiegt, ist umstritten. SCHAFF und Mitarbeiter (1977) fanden eine signifikant bessere Herzfunktion nach Kalium-Kardioplegie sowohl in Normo- als auch in Hypothermie. TYERS et al. (1975 c) erzielten mit einer kaliumhaltigen Lösung bessere Ergebnisse als mit einer kaliumfreien Vergleichslösung gleicher Temperatur. Auch in den Versuchen von GAY (1975 a) sowie BEHRENDT u. JOCHIM (1978) zeigte sich ein deutlicher protektiver Effekt kaliumhaltiger Lösungen im Vergleich zu kaliumarmen Kontrollösungen. LAKS et al. (1978) verglichen intermittierende Kaltblutperfusion mit intermittierender kalter kardiopleger Koronarperfusion. Da bei beiden Verfahren sowohl die Temperaturen (5-7°C) als auch die Perfusionszeiten gleich waren, müssen die besseren Ergebnisse der Kardioplegiegruppe auf die Zusammensetzung der Lösung zurückzuführen sein. Koronarperfusion mit einfacher Ringer-Lösung (4°C) läßt Hundeherzen eine Stunde Ischämie gut tolerieren, aber die Myokardprotektion ist nicht vollständig (TYERS et al. 1974). FISK (1977 b) sah keine Änderung klinischer Ergebnisse bei Weglassen des Kaliums aus der von ihm benutzten Lösung. Auch die Untersuchungen von ENGELMANN et al. (1976 a) und ELLIS et al. (1977) unterstützen die These des Überwiegens der Hypothermiewirkung.
ENGELMANN et al. (1976 a) fanden eine geringe Kaliumwirkung bei Normothermie, Hypothermie führte jedoch zu einer deutlich besseren Myokardprotektion, wobei zusätzliche Kaliumgabe keine weitere signifikante Verbesserung ergab. ELLIS et al. (1977) konnten keinen Unterschied zwischen Koronarperfusion mit kaliumhaltiger Lösung (35 meq/l K^+; 4°C) und Ringer-Lösung (4°C) feststellen. Unter klinischen Bedingungen sahen TUCKER et al. (1979) keinen zusätzlichen protektiven Effekt in der Erhöhung der Kaliumkonzentration von 5 auf 20 meq/l. Auf die Bedeutung der Temperatur für das Auftreten des sog.

"Calcium-Paradox"-Phänomens wurde bereits hingewiesen (HOLLAND u. OLSON 1975).
Durch die temperaturabhängige Wirkung einer kardioplegen Lösung hängt ihr Nutzen auch von der Applikationsart ab, da diese für eine schnelle und gleichmäßige Abkühlung des Herzens verantwortlich ist. Darüberhinaus kommt durch eine gleichmäßige Verteilung im Myokard der metabolische Effekt der Lösung besser zur Wirkung. Demnach ist ein kurzzeitiges Perfusionsverfahren einer einmaligen Injektion überlegen (KÜBLER 1967, KNOLL et al. 1972). Nach einer bestimmten Ischämiedauer sollten Nachperfusionen vorgenommen werden (BRAIMBRIDGE et al. 1977, ADAMS et al. 1978). Außerdem bewirkt nichtkoronarer kollateraler Blutfluß neben einer Aufwärmung des Herzens eine Verdünnung und Verlust der kardioplegen Lösung aus dem Koronargefäßsystem (ENGELMANN et al. 1976 a, BEHRENDT u. JOCHIM 1978, DÖRING et al. 1978, FISCHER u. BARNER 1979).
Neben der metabolischen und der temperatursenkenden Wirkung spielt auch der Auswascheffekt der Koronararterien durch eine zellfreie Lösung eine Rolle (Roe et al. 1977). Stase von Blut führt zu Sludge-Bildung, Freisetzung vasoaktiver Substanzen und saurer Metabolite und dadurch zur Azidose (IYENGAR et al. 1973).

Auf die Möglichkeit der Beeinflussung des Herzstoffwechsels durch Vorbehandlung mit bestimmten Medikamenten soll hier nur kurz hingewiesen werden:

Der β-Rezeptorenblocker Propranolol (DOCITON^{R}) senkt den myokardialen Sauerstoffbedarf und hemmt den Katecholamin-induzierten ATP-Abfall (HICKEY 1975). Über klinische Erfahrungen berichteten REUL et al. (1974): Bei Herzstillstand durch allgemeine und lokale Hypothermie ließ sich durch eine intravenöse Bolusinjektion von Propranolol

5 Minuten vor der Aortenabklemmung die Phase des Kammerflimmerns während der Ischämieperiode signifikant verkürzen. Wegen seiner kurzen Halbwertszeit hat Propranolol keine negativ inotrope Wirkung bei Bypassende.

Vorbehandlung mit Dipyramidol (PERSANTIN^{R}) führt im Tierversuch nach 60 Minuten Ischämie zu einem geringeren Kontraktilitätsverlust und verbesserter Koronardurchblutung (HICKEY 1975). Durch Hemmung des Adenosinabbaus führt es zu einer schnelleren ATP-Synthese in der Reperfusionsphase (ISSELHARD 1967).

Da durch ischämische Membranschädigung lysosomale Enzyme frei werden und diese eine weitere Zellschädigung verursachen, versuchten BUSUTTILL und Mitarbeiter (1975) durch Vorbehandlung mit Methylprednisolon eine Stabilisierung lysosomaler Membranen zu erreichen. Tierversuche ergaben eine verbesserte postischämische Erholung derart vorbehandelter Herzen.

Auf die Beeinflussung des Calcium-Stoffwechsels durch Nifedipin (ADALAT^{R}) (CLARK et al. 1975) und des myokardialen Glykogengehalts durch eine Glukose-Insulin-Kalium (GIK) - Infusion (IYENGAR et al. 1976, KRAUSE et al. 1978) wurde bereits eingegangen.

Für diese modifizierten Verfahren liegen bisher nur tierexperimentelle Ergebnisse mit relativ kleinen Fallzahlen vor.

4.4.1.3. Klinisch angewandte vorwiegend kaliumhaltige kardioplege Lösungen und klinische Ergebnisse

Die heute klinisch angewandten kardioplegen Lösungen zeigen z.T. erheblich differierende Zusammensetzungen. Nach einer Zusammenstellung von KIRKLIN u. BLACKSTONE (1977) wurden an verschiedenen Zentren in den USA folgende kardioplege Lösungen verwendet:

1. Emory University (Atlanta/Georgia):
Zusammensetzung der Lösung: NaCl (0,9 %7 702 ml
$NaHCO_3$ (8,4 %) 11,8 ml
KCl (2 meq/l) 12,6 ml (25 meq/l K^+)
Glukose 50 % 4 ml
H_2O ad 1000 ml
pH 7,7
301 mosm/l
Anwendungsweise: Aortenwurzel- oder direkte Koronarperfusion. Initial 300 ml, nach 30 min Reperfusion mit 100 ml.
Klinische Ergebnisse: Bei 190 AKB-Operationen selteneres Auftreten postoperativer Myokardinsuffizienz.

2. Massachusetts General Hospital (Boston/Mass.):
Zusammensetzung der Lösung: NaCl 108 meq/l
KCl 25 meq/l
$NaHCO_3$ 11 meq/l
Glukose 2 g/l (200 mg%)
pH ca. 7,45
300 mosm/l
Temp. 4^oC

Anwendungsweise: Bei Aortenklappenoperationen Perfusion von 100 - 150 ml in die linke und 80 - 100 ml

in die rechte Koronararterie; ansonsten Injektion in die Aortenwurzel.

Klinische Erfahrungen: Bisher in ca. 200 Fällen mit guten Ergebnissen angewandt.

3. New York University Medical Center u. Bellevue Hospital:

Zusammensetzung der Lösung: Ringer-Laktat plus
25 meq KCl/l (ges K^+ 30 meq/l)
25 g Glukose
1 g Solu Medrol/l

440 mosm/l
Temp. 4°C

Anwendungsweise: Injektion von ca. 500 ml in die Aortenwurzel

Klinische Erfahrungen: Bisher in etwa 220 Fällen angewandt.

4. University of California, Los Angeles:

Zusammensetzung der Lösung: Plasmanate 850 ml
salzarmes Albumin 50 ml
KCl 30 meq/l
50 % Glukose 40 ml
THAM-E 20 ml
Insulin 40 E

pH 7,7-7,8
310 mosm/l
Temp. 4-10°C

Anwendungsweise: Koronarperfusion mit 250 ml/min für die erste und 150 ml/min für 2 weitere Minuten. 1 Min. Reinfusion alle 15-20 Minuten.

Klinische Erfahrungen: liegen erst in 20-30 Fällen vor.

5. University of California, San Francisco:

Zusammensetzung der Lösung: 5 % Dextrose
Na^+ 27 meq/l
K^+ 35 meq/l
Cl^- 62 meq/l
Mg^{++} 3 meq/l
THAM 2 meq/l

pH ca. 8,1
381 mosm/l

Anwendungsweise: Infusion von 1000-1500 ml in die Aortenwurzel oder direkt in die Koronararterien.

Klinische Erfahrungen: Anwendung seit ca. 2 Jahren mit guten Ergebnissen.

6. New York Hospital - Cornell Medical Center:

Zusammensetzung der Lösung: 5 % Dextrose in 0,25 NS
40 meq KCl/l
$NaHCO_3$ ad pH 7,5-7,7

340 mosm/l

Anwendungsweise: Perfusion von 300 ml in die Koronararterien innerhalb von zwei Minuten.

Klinische Ergebnisse: In etwa 80 Fällen mit AKE wurden Ischämiezeiten bis 180 Minuten gut toleriert.

7. Hershey Medical Center (Hershey/Pennsylvania):
(vgl. a. TYERS et al. 1977 b)

Zusammensetzung der Lösung: Normosol R, pH 7,4 plus
20 meq/l $KHCO_3$ (ges. K^+ 25 meq/l)
100 mg/l $CaCl_2$

2500 E Heparin
pH 7,7
315-320 mosm/l
Temp. 15°C

Anwendungsweise: Bei allgemeiner Hypothermie von 30°C Aortenwurzelperfusion mit einem Druck von 100-200 mm Hg und einem Flow von 200-600 ml/min.
Klinische Erfahrungen: In 108 Fällen wurden initial 150-1500 ml verbraucht, wodurch die intramyokardiale Temperatur auf ca. 17°C gesenkt wurde. Bei verschiedenen Operationen (KE, AKB, kong. Vit.) lagen die Ischämiezeiten zwischen 20 und 134 Minuten (im Mittel 64 Min.). 52 % der Herzen defibrillierten spontan nach Freigabe der Koronarperfusion. 9 % der Patienten benötigten postoperativ Kreislaufmittel, die Letalität während der ersten 30 Tage betrug 4,6 %. Untersuchungen der Herzmuskelenzyme ergaben eine gute Myokardprotektion bis zu 2 Stunden.

In einer Veröffentlichung von ROE und Mitarbeitern (1977) ist die für San Francisco beschriebene Lösung (s.S. 43 o.) geringfügig verändert und weist folgende Zusammensetzung auf: 5 % Dextrose

K^+ 20 meq/l
Na^+ 27 meq/l
Mg^{++} 3 meq/l
Cl^- 47 meq/l
THAM 2 meq/l

pH 7,6
347 mosm/l
Temp. 4°C

Anwendungsweise: Infusion von 500-2000 ml in die Aortenwurzel oder direkt in die Koronararterien. Zusätzlich allgemeine Hypothermie von 28-30°C und externe Kühlung des Herzens mit 4°C kalter Ringer-Lösung.
Klinische Erfahrungen: Bei 204 Patienten wurden verschiedene Operationen ausgeführt (KE, AKB, kong. Vit.), dabei lag die Stillstandsdauer zwischen 11 und 208 Minuten (im Mittel 68 Minuten). In 41 % der Fälle trat nach Operationsende spontan Sinusrhythmus auf, in 47 % reichte

ein einzelner Elektroschock zur Defibrillation aus. Im Vergleich zu unter anderen Bedingungen operierten Fällen trat bei diesem Verfahren seltener eine postoperative Myokardinsuffizienz auf. 28 Patienten (14 %) benötigten positiv inotrope Medikamente, 23 davon jedoch nur kurzfristig. Die Letalität betrug mit 11 Patienten 5,4 %, in keinem dieser Herzen fanden sich subendokardiale Ischämiezeichen.

FISK et al. (1977 a) berichteten von einem ähnlichen Verfahren:
Zusammensetzung der Lösung: 5 % Dextrose in
Ringer-Laktat, enth.
40 meq KCl
44,6 meq $NaHCO_3$
Anwendungsweise: Aortenwurzelperfusion mit 400-600 ml der kalten Lösung innerhalb von 1-2 Minuten. Zusätzlich lokale Kühlung des Herzens durch Spülung mit kalter Flüssigkeit.
Klinische Erfahrungen: Bei 170 Operationen (überwiegend KE und AKB) wurden Stillstände bis zu 123 Minuten (Mittelwert 60 Minuten) ausgeführt. Nach Operationsende defibrillierten 41 % der Herzen spontan, bei weiteren 45 % reichte ein einzelner Elektroschock zur Defibrillation aus. Während des Klinikaufenthaltes verstarben 4 Patienten (2,3 %).

MOLINA und Mitarbeiter (1977) geben eine Lösung an aus:

D5W Lösung mit
30 meq/l KCl
12,5 g Mannitol
2,2 ml THAM
pH 7,8
Temp. 2-4°C

Anwendungsweise: Aortenwurzelperfusion mit 150-250 ml, alle 10-15 Minuten werden für 3-5 Sekunden Nachperfusionen

vorgenommen. Zusätzlich allgemeine Hypothermie von 29°C und Kühlung des Herzens durch Eis.
Klinische Erfahrungen: Die intramyokardiale Temperatur sinkt auf 11-14°C. In allen Fällen trat innerhalb von 2-4 Sekunden ein Herzstillstand ein. Bei 176 Operationen (KE und AKB) lagen die Ischämiezeiten zwischen 20 und 134 Minuten. Die meisten Herzen entflimmerten spontan, abhängig von der Art der Operation in 50 - 96 % der Fälle. Ein Patient verstarb während der Operation, die 30-Tage-Letalität betrug 2,9 %.

ADAMS et al. (1977) benutzten eine kardioplege Lösung zur Myokardprotektion bei notfallmäßig ausgeführten koronarchirurgischen Eingriffen.
Zusammensetzung der Lösung: 1000 ml Plasmalyte plus
26 meq KCl (ges. 30 meq K^+/l)
1 g Methylprednisolon
16 ml D50W (8 g Glukose)
50 ml salzarmes Albumin

370 mosm/l
Temp. 4°C

Anwendungsweise: Aortenwurzelperfusion bis ein elektrokardiographischer Stillstand eintritt. Bei allgemeiner Hypothermie von 25°C zusätzliche Kühlung des Herzens mit 4°C kalter Ringer-Lösung.
Klinische Erfahrungen: Die Herztemperatur sinkt auf 18-20°C, bei einem Anstieg auf über 20°C wird nachperfundiert. Bei 25 Patienten wurden Stillstände bis zu 78 Minuten ausgeführt (Mittelwert 46 Minuten). 8 Patienten benötigten Kreislaufmittel, 2 Patienten verstarben.

Die von STILES et al. (1977) verwendete Lösung besteht aus: Normosol-R, pH 7,4 plus

20 meq Kalium
1g Procainhydrochlorid
30 ml 50 % Dextrose
20 E Insulin
25 meq $NaHCO_3$

pH 7,8
400 mosm/l
Temp. 10°C

Anwendungsweise: Bei allgemeiner Hypothermie von ca. 26°C werden 250 ml in die Aortenwurzel infundiert, anschließend wird mit geringerem Druck während der gesamten Stillstandsdauer weiterperfundiert. Insgesamt resultiert ein Verbrauch von 400-500 ml Lösung.
Klinische Erfahrungen: In einem Kollektiv von 22 Patienten trat in der Regel nach wenigen Sekunden ein Herzstillstand ein. Die Septumtemperatur betrug im Mittel 20°C. Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen gewährleistet das Verfahren eine sichere Myokardprotektion für 60 bis 70 Minuten.

Die von SCHACHNER und Mitarbeitern (1976 u. 1977) angegebene Lösung weist eine relativ einfache Zusammensetzung auf: Plasmalyte 148, plus

Mannitol 12,5 g/l
Temp. 7-10°C

Anwendungsweise: Über einen durch die Herzspitze in den linken Ventrikel eingeführten Y-förmigen Katheter werden 2500 ml der Lösung mit einem Flow von 250-350 ml/min infundiert. Dadurch wird sowohl das Endokard direkt gekühlt als auch eine Perfusion des Koronarsystems erreicht. Alle 15 Minuten wird mit ca. 150 ml nachperfundiert, anschließend wird durch Sog an dem Katheter eine Entlastung des Herzens bewirkt.

Klinische Erfahrungen: Herzstillstände von im Mittel 82 Minuten wurden gut toleriert. Im Vergleich zum Herzstillstand durch induziertes Kammerflimmern zeigten funktionelle und histologische Untersuchungen eine bessere Erholung der kardioplegisch stillgelegten Herzen. Nach induziertem Kammerflimmern traten häufiger postoperative Arrhythmien und myokardiale Insuffizienzzeichen auf.

Um die Bedeutung der Zusammensetzung einer kardioplegen Lösung für ihren protektiven Effekt zu untersuchen, veränderten BEHRENDT u. JOCHIM (1978) die Kalium- und Mannitolkonzentrationen bei Versuchen am Hundeherzen:

Zusammensetzung der Lösung: 5 % Dextrose in 0,2 % NaCl

Kalium	25 meq/l
Mannitol	25 g/l
pH	6,8
Osmolarität	380 mosm/l
Temp.	4 bzw. 28°C

Anwendungsweise: Aortenwurzelperfusion mit 200 ml.
Experimentelle Ergebnisse: Die mit dieser Lösung stillgelegten Herzen zeigten sowohl bei 4°C als auch bei 28°C nach einer Stunde Ischämie vollständige Wiederherstellung der Funktion. Verwendung der Lösung ohne Kalium und Mannitol ergab keinen protektiven Effekt. Die Herzfunktion war stark reduziert und unterschied sich nicht von Herzen nach rein ischämischem Stillstand.

Ebenfalls nur tierexperimentelle Ergebnisse (LAKS et al. 1978) liegen mit einer von NELSON et al. (1976) zusammengestellten Lösung vor:

Kalium 30 meq/l
Glukose 2 %
Insulin 2 E/g Glucose
Plasmaprotein (onkot. Druck 14 Torr)
THAM ad pH 7,7
Osmolarität 390 mosm/l
Temp. 7°C

Anwendungsweise: 500 ml werden mit einem Druck von 50 mm Hg in die Aortenwurzel injiziert; alle 15 Minuten Nachperfusion mit 100 ml in 2 Minuten.
Experimentelle Ergebnisse: Hundeherzen in situ zeigten nach insgesamt 2 Stunden Ischämie metabolisch, strukturell und funktionell deutlich bessere Resultate als die Herzen einer Vergleichsgruppe mit intermittierender Kaltblutperfusion (5°C).

TUCKER und Mitarbeiter (1979) verglichen unter klinischen Bedingungen zwei Lösungen unterschiedlicher Kaliumkonzentration:
Zusammensetzung der Lösungen:

	Gruppe 1	Gruppe 2	
Kalium	20	5	meq/l
Natrium	27	27	meq/l
Magnesium	3	3	meq/l
Chlorid	47	32	meq/l
pH	7,4	7,4	
Osmolalität	311	311	mosm/kg

Das pH wird mit THAM-Puffer, die Osmolalität mit Glukose eingestellt

Anwendungsweise: Aortenwurzelperfusion mit 800-1000 ml der kalten Lösung. Zusätzlich externe Kühlung des Herzens mit 4°C kalter Flüssigkeit bei allgemeiner Hypothermie von 28°C.
Klinische Ergebnisse: Die intramyokardiale Temperatur betrug 13-14°C. Es wurden jeweils 25 Fälle ausgewertet (AKB). Die Ischämiezeiten waren mit im Mittel 45,9 (19 - 75) Minuten für die erste bzw. 46,5 (13 - 78) Minuten für die zweite Gruppe vergleichbar. In der ersten Gruppe trat früher ein vollständiger Herzstillstand ein (nach im Mittel 45 gegenüber 131 Sekunden). Aus der 2. Gruppe verstarben 2 Patienten. Es ergaben

sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Bedarf an positiv inotropen Medikamenten, Enzymanalysen und postoperativer Ventrikelfunktion zwischen den beiden Kollektiven.

4.4.1.4. Der Herzstillstand durch Kaltblutperfusion unter Zusatz von Kalium

In den letzten Jahren fand eine weitere Modifikation der Kalium-Kardioplegie zunehmende Verbreitung:
Blut des Patienten wird mit Kalium angereichert, abgekühlt und zur initialen bzw. intermittierenden Koronarperfusion verwendet. Diese "Kalt-Blut-Kalium (CBK)" - Kardioplegie hat den Vorteil, daß unphysiologische Elektrolytkonzentrationen im Koronarperfusat weitgehend vermieden werden; außerdem hat die O_2-Transportfähigkeit des Blutes noch einen weiteren protektiven Effekt.
Nach tierexperimentellen Untersuchungen führten FOLLETTE et al. (1978) mit Kalium angereichertes Blut als kardiopleges Agens in die Klinik ein.
Einem Liter Blut werden 28 meq Kalium zugegeben. Der pH-Wert wird mit 50 ml THAM-Puffer auf 7,8 eingestellt; mit 20 ml Zitrat-Phosphat-Dextrose (CDP) wird der Gehalt des ionisierten Calciums des Blutes auf 0,6 meq/l gesenkt.
Tierexperimentelle Ergebnisse: Durch Infusion von 500 ml dieser auf 22°C abgekühlten Lösung in die Aortenwurzel ließen sich Hundeherzen schnell und vollständig stilllegen; alle 20 Minuten wurde mit 150 ml nachperfundiert, die Gesamtischämiezeit betrug 120 Minuten.
Im Vergleich zu intermittierender Koronarperfusion mit unverändertem Blut (22°C) zeigten die mit dem Blut-Kalium-Gemisch stillgelegten Herzen postoperativ signifikant höhere Konzentrationen energiereicher Phosphate sowie eine eindeutig bessere Herzfunktion.
Klinisch wird folgendermaßen verfahren: Bei allgemeiner Hypothermie von 28°C werden 500 - 750 ml des Blut-Kalium-Gemisches (22°C) mit einem Flow von 250 - 350 ml/min in die Aortenwurzel infundiert; alle 20 Minuten werden ca. 300 ml nachinfundiert. Gegen Operationsende werden noch

einmal 500-750 ml verabreicht, bevor durch Öffnen der Aortenklemme die Koronardurchblutung mit Normalblut wieder freigegeben wird.
Klinische Ergebnisse: Bei 71 Patienten wurden verschiedene Operationen (AKE, AKB, AKE+AKB) mit Herzstillständen bis zu 124 Minuten (im Mittel 43 ± 33 Minuten) durchgeführt. Im Vergleich zu intermittierender Koronarperfusion mit Normalblut gleicher Temperatur (22°C) ergaben sich für die Kalt-Blut-Kalium - Kardioplegie signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich postoperativer Herzleistung, Enzymanalysen und klinischem Verlauf.

Bei dem von CUNNINGHAM et al. (1979) beschriebenem Vorgehen wird die Calcium-Konzentration des Blutes nicht gesenkt. Die Kalium-Konzentration wird auf 30 meq/l, der pH-Wert auf 7,4 eingestellt.
Anwendungsweise: Bei allgemeiner Hypothermie von 20-25°C werden 750-1000 ml der 15°C kalten Lösung mit einem Druck von 50-100 mm Hg in die Aortenwurzel infundiert, alle 20-30 Minuten werden Nachperfusionen vorgenommen. Zusätzlich wird das Herz mit kalter Flüssigkeit (10°C) gespült.
Klinische Ergebnisse: Bei 17 Patienten (mittlere Stillstandsdauer 77 ± 8 Minuten) ergaben myokardiale ATP-Bestimmungen, strukturelle und funktionelle Untersuchungen eine gute Myokardprotektion. Dabei ist auf Einhaltung einer ausreichend tiefen Myokardtemperatur (20°C) und wiederholte Nachperfusionen besonderer Wert zu legen.

LAKS et al. (1979) brichteten über 125 koronarchirurgische Fälle (Gruppe 1) sowie 73 Operationen kongenitaler Vitien (Gruppe 2), bei denen eine Myokardprotektion durch Kaltblutperfusion + Kalium durchgeführt wurde.
Anwendungsweise: 300-400 ml des Blut-Kalium-Gemisches (Kalium 30 meq/l, Temp. 10°C) werden in die Aortenwurzel

infundiert, alle 20-30 Minuten werden Nachperfusionen mit ca. 200 ml vorgenommen. Zusätzlich wird das Herz durch Eisschnee gekühlt; die allgemeine Hypothermie beträgt 25-28°C.
Klinische Ergebnisse: Aus der 1. Gruppe (mittlere Stillstandsdauer 83 ± 3,1 Minuten) verstarb 1 Patient, 5 Patienten benötigten positiv inotrope Medikamente, 3 Patienten erlitten einen perioperativen Infarkt. Aus der 2. Gruppe verstarben 2 Patienten, 5 benötigten stützende Kreislaufmittel.
Aus mit dieser Methode stillgelegten Herzen gewonnene Myokardbiopsien wiesen nur außerordentlich spärliche ultrastrukturelle Veränderungen auf (FISCHER u. BARNER 1979).

4.4.2. Der Herzstillstand durch die "St. Thomas-Hospital-Lösung"

Basierend auf Untersuchungen am isolierten Rattenherzen (HEARSE et al. 1974, 1975, 1976) wurde die sog. "St. Thomas-Hospital-Lösung Nr. 1" zusammengestellt und in die Klinik eingeführt (BRAIMBRIDGE et al. 1977, CANKOVIC-DARRACOTT et al. 1977).
Zusammensetzung der Lösung:

Ringer-Lösung plus
$MgCl_2$ $6H_2O$ 16 mM/l
KCl 16 mM/l
Procainhydrochlorid 1 mM/l
H_2O 20 ml
Temp. 4^oC

Anwendungsweise: Aortenwurzel- oder direkte Koronarperfusion mit 1000 ml innerhalb von 2-3 Minuten. Zusätzlich allgemeine Hypothermie von 32^oC und Kühlung des Herzens mit 4^oC kalter Flüssigkeit. Die Myokardtemperatur wird fortlaufend kontrolliert und liegt in der Regel zwischen 8 und 16^oC, ein Wert von 25^oC sollte nicht überschritten werden.
Klinische Ergebnisse: Bei 20 Patienten mit Aortenklappenersatz lagen die Ischämieperioden zwischen 56 und 106 Minuten (Mittelwert 82 Minuten). In 9 Fällen mit Doppelklappenersatz betrugen die Ischämiezeiten 110-142 Minuten (Mittelwert 130 Minuten). Bei zwei dieser Patienten wurde nach einer Stunde eine zweite Infusion vorgenommen. Kein Patient verstarb.
Dieses Verfahren wurde mit kontinuierlicher Koronarperfusion mit gekühltem Blut (32^oC) bei schlagendem Herzen verglichen. In 61 Fällen mit Aortenklappenersatz lagen die Ischämiezeiten zwischen 63 und 160 Minuten (Mittelwert 96 Minuten). Die Letalität betrug 7 %.

Nach zytochemischen und klinischen Kriterien fand sich zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Kardioplegiegruppe waren jedoch die subendokardialen Muskelschichten weniger verändert, und nur Patienten mit subendokardialen Schäden benötigten postoperativ Kreislaufmittel. Bei den längeren Ischämiezeiten der Doppelklappenersatz-Operationen zeigte sich die kontinuierliche Koronarperfusion mit kaltem Blut einer einmaligen Applikation der kardioplegen Lösung überlegen. Daraus ergab sich in derartigen Fällen für die Anwendung der Kardioplegie die Notwendigkeit, nach einer Stunde eine erneute Infusion mit kardiopleger Lösung vorzunehmen.
Der Vorteil der Kardioplegiemethode liegt in den besseren Operationsbedingungen durch ein stillgelegtes und blutleeres Organ und dem Wegfall der direkten Koronarperfusion mit ihren Komplikationsmöglichkeiten und operationstechnischen Behinderungen.

Über die "St. Thomas-Hospital-Lösung Nr.2" liegen bisher nur tierexperimentelle Ergebnisse vor (JYNGE et al. 1977). Sie unterscheidet sich von der Lösung Nr.1 durch den zusätzlichen Gehalt von Bikarbonat und Phosphat:

NaCl	91,6	mM/l
$NaHCO_3$	25,0	mM/l
KCl	14,8	mM/l
$MgSO_4\ 7H_2O$	1,2	mM/l
$MgCl_2\ 6H_2O$	15,0	mM/l
KH_2PO_4	1,2	mM/l
$CaCl_2\ 2H_2O$	1,2	mM/l
Procain-HCl	1,0	mM/l
Osmolalität	300	mosm/kg H_2O
pH	7,4	

Experimentelle Ergebnisse: Isolierte Rattenherzen zeigten nach 30 Minuten Ischämie bei 37°C und nach 70 Minuten Ischämie bei 28°C gute funktionelle Ergebnisse, nachdem

sie durch eine zweiminütige kardioplege Koronarperfusion stillgelegt worden waren. Im Gegensatz dazu zeigten die kardioplegen Lösungen von BRETSCHNEIDER (1964) sowie KIRSCH et al. (1972) unter diesen Testbedingungen nur unzureichende Resultate. Die KIRSCH-Lösung zeigte z.T. sogar noch schlechtere Ergebnisse als eine einfache Kontrollösung ohne jegliche Zusätze. Allerdings sind die Bedingungen am isolierten Rattenherzen nicht mit den klinischen Gegebenheiten vergleichbar, da die Lösungen in den Koronargefäßen durch Blut verdünnt und z.T. auch ausgewaschen werden können. Eventuelle toxische Wirkungen werden so verringert (JYNGE et al. 1977).

4.4.3. Der Herzstillstand durch extrazellulären Natrium- und Calciumentzug und Procaingabe (BRETSCHNEIDER)

4.4.3.1. Anwendungsformen und klinische Ergebnisse

BRETSCHNEIDER (1964) beschrieb die Zusammensetzung eines Koronarperfusats, das durch eine Beeinflussung des Myokardstoffwechsels die Ischämietoleranz des Herzens verbessern sollte. Es war zusammengesetzt aus:

5 % Mannitol
0,3 % Novocain^{R}(Procain)
0,1 % Glukose
0,04 % Kaliumchlorid

Im Laufe der folgenden Jahre wurde die Zusammensetzung der Lösung und ihre Anwendungsform mehrfach modifiziert. Klinische Erfahrungen liegen vor allem mit folgenden Lösungen vor (BRETSCHNEIDER et al. 1975 a):

1.) kardioplegische Lösung 1	Natrium	5	mval/l
	Kalium	5	mval/l
	Calcium	-	
	Magnesium	-	
	Glukose	5,5	mval/l
	Procain	0,2	%
	osmot. Träger	Mannit	
	Osmolalität	310	mosm/kg H_2O
	pH	7,4	
2.) kardioplegische Lösung 2	Natrium	12	mval/l
	Kalium	7	mval/l
	Calcium	-	
	Magnesium	2	mval/l
	Glukose	11	mval/l
	Procain	0,2	%
	osmot. Träger	Mannit	
	Osmolalität	310	mosm/kg H_2O
	pH	7,4	

3.) "Infusions"-
Kardioplegie

a) Blut-Mannit-Gemisch

Natrium	50-60 mval/l
Kalium	1,5-2,0 mval/l
Calcium	1,0-1,5 mval/l
Magnesium	0,5-1,0 mval/l
Glukose	1,0-1,5 mval/l
Procain	0,2 %
osmot. Träger	Mannit
Osmolalität	320 mosm/kg H_2O
pH	7,4

b) kardioplegische Lösung 3

Natrium	10 mval/l
Kalium	5 mval/l
Calcium	-
Magnesium	2 mval/l
Glukose	-
Procain	0,2 %
osmot. Träger	Mannit
Osmolalität	320 mosm/kg H_2O
pH	7,4

Anwendungsweise: Bei dem von KÜBLER (1967) und REIDEMEISTER und Mitarbeitern (1967, 1970, 1971) angegebenen Verfahren wird der Herzstillstand durch fünfminütige Koronarperfusion mit der auf 5°C abgekühlten, sauerstoffgesättigten Lösung 2 erzielt. Anfangs wurde für die Koronarperfusion eine eigene Pumpe benutzt, später wurde das Perfusat durch eine Rollerpumpe über eine Einstichkanüle in die Aortenwurzel und damit in das Koronargefäßsystem gepumpt. Die aus dem Sinus coronarius austretende Lösung wird durch eine Stichinzision des rechten Vorhofs abgesaugt und verworfen. Bei unvollständig geschlossener Aortenklappe in den linken Ventrikel gelangtes Perfusat wird über einen Entlastungskatheter abgesaugt. Das Perfusionsvolumen beträgt anfänglich 10 - 12 ml /min x kg Körpergewicht und wird nach einer Minute auf 7 ml/min x kg Körpergewicht reduziert. Innerhalb der ersten Perfusionsminuten fällt der anfangs erhebliche Koronarwiderstand (um 200 mm Hg) auf Werte um 40 mm Hg ab (REIDEMEISTER et al. 1967, 1971).

Die initial höhere Flußrate sorgt für einen schnellen Schluß der Aortenklappe und durch die Senkung des Koronarwiderstandes für eine ausreichende Koronarperfusion. Der aortale Einfluß liegt dabei um 600 ml/min, entsprechend ca. 145 ml/100 g Herzgewicht x min (REIDEMEISTER et al. 1971). In Abständen von ca. 30 Minuten werden Nachperfusionen vorgenommen.
Klinische Ergebnisse: Bis 1970 wurde diese Methode von REIDEMEISTER et al. in 29 Fällen praktisch angewandt. In den meisten Fällen handelte es sich um Klappenvitien des klinischen Schweregrades III-IV. Die Gesamtdauer der EKZ betrug im Mittel 107 (48-196) Minuten, die Dauer der Myokardischämie lag im Mittel bei 60 (7-138) Minuten. Ein mechanischer Herzstillstand trat in der Regel nach 20 (2-105) Sekunden ein, nach 38 (3-145) Sekunden war der Stillstand auch elektrokardiographisch vollständig. Die Reperfusionsphase, als Parameter der notwendigen Erholungszeit des Herzens, betrug durchschnittlich 7 (10-53) Minuten. Als erste Herzaktion trat in 17 Fällen Kammerflimmern oder -flattern auf, in 11 Fällen waren die Herzaktionen sofort koordiniert. 12 Herzen benötigten einen Elektroschock zur Defibrillation, im Mittel wurde nach 20 Minuten Sinusrhythmus erreicht. Der arterielle Druck lag direkt nach Ende der EKZ durchschnittlich bei 95/60 mm Hg. Eine postoperative myokardiale Insuffizienz in Zusammenhang mit dem Herzstillstand wurde in keinem Fall beobachtet. Von den 29 Patienten verstarben 14, was nach REIDEMEISTER et al. (1971) auf den fortgeschrittenen Krankheitsverlauf dieser Fälle zurückzuführen ist. In keinem der post mortem untersuchten Herzen waren disseminierte Einzelzellnekrosen als Ausdruck einer akuten ischämischen Myokardschädigung nachweisbar.

Die von SØNDERGAARD et al. seit 1964 angewandte Form der BRETSCHNEIDER-Kardioplegie besteht in einer Kombination von externer Herzkühlung und Kühlung durch

kardioplegische Koronarperfusion. (SØNDERGAARD u. SENN 1967, ALTHAUS u. SENN 1972, SØNDERGAARD et al. 1975) Nach Querabklemmung der Aorta erfolgt eine Koronarperfusion mit 1000 ml einer eisgekühlten Blut-Glukose-Mischung, der sich die Perfusion mit 500 ml 4°C kalter BRETSCHNEIDER-Lösung anschließt. Der Perfusionsdruck beträgt 80-100 cm H_2O. Das Perfusat wird im Sinus coronarius abgesaugt und verworfen, da ein Übertritt in den Körperkreislauf zu einem starken Blutdruckabfall führen kann. Die Myokardtemperatur wird durch Eisumschichtung des Herzens auf 5-8°C gesenkt. Später wurde die Eisapplikation wegen der beschriebenen Nebenwirkungen durch Spülung mit einem Liter 4°C kalter Glukose-Lösung ersetzt.

Klinische Ergebnisse: SØNDERGAARD u. SENN (1967) berichteten über 47 Patienten, bei denen überwiegend Aortenklappenfehler korrigiert wurden. Auftreten von spontaner Defibrillation am Ende der Ischämiezeit - als Parameter für eine gute Myokardprotektion - war in 20 % der Fälle zu beobachten. Von den 47 Patienten verstarben 15; keines der postmortal untersuchten Herzen wies histologische Zeichen einer ischämischen Schädigung auf. Bis 1975 (SØNDERGAARD et al. 1975) wurden 258 Patienten unter Anwendung der BRETSCHNEIDER-Kardioplegie operiert. Von den letzten 100 Fällen (überwiegend Aortenklappenstenosen) verstarben 6. Die Todesursachen schienen nicht durch die Kardioplegiemethode bedingt zu sein, da in keinem der morphologisch untersuchten Herzen ischämische Schädigungszeichen nachweisbar waren.

Bei diesen 100 Patienten lag die Gesamtdauer der EKZ durchschnittlich bei 100 (80-200) Minuten, die Ischämieperioden betrugen 70-100 Minuten. Die notwendige Reperfusionszeit lag in 72 % der Fälle unter 20 Minuten und in 7 % über 31 Minuten. 29 % der Herzen entflimmerten spontan.

ALTHAUS u. SENN (1972) berichteten über 28 Fälle, von denen 5 verstarben. In keinem der histologisch untersuchten

Herzen fanden sich Hinweise auf eine ursächliche Wirkung der Kardioplegiemethode. Im Vergleich zu Koronarperfusion mit Blut traten nach BRETSCHNEIDER-Kardioplegie seltener schwere Rhythmusstörungen auf. Auffallend war die im Mittel um 25 Minuten kürzere EKZ-Dauer in der Kardioplegiegruppe, da die manchmal zeitraubende Kanülierung der Koronararterien entfällt. Es wurden Ischämiezeiten bis zu 100 Minuten toleriert, zusätzliche Nachperfusionen wurden nicht durchgeführt.

Nach tierexperimentellen Untersuchungen wurde die SØNDERGAARD-Methode von NORDBECK und Mitarbeitern (1974) weiter modifiziert und findet als "Infusionskardioplege" klinische Anwendung:
Die externe Kühlung des Herzens wird ersetzt durch allgemeine Hypothermie von 30°C. An die Stelle der Blut-Glukose-Perfusion tritt nun die Perfusion mit einem Gemisch aus 50 % 5%igem Mannit, 50 % arterialisiertem Blut und 2 mg Procain. Während der Perfusion mit einem Liter der auf 3°C abgekühlten Lösung kommt das Herz zum Stillstand, es schließt sich dann eine Koronarperfusion mit 1500 ml sauerstoffgesättigter BRETSCHNEIDER-Lösung von 3°C an.
Klinische Ergebnisse: In 7 Fällen wurden Stillstände zwischen 62 und 155 Minuten (Mittelwert 106 Minuten) durchgeführt. 4 Herzen entflimmerten spontan, bei den anderen reichte eine Kardioversion aus. 2 Patienten verstarben. Nach NORDBECK et al. (1974) gestattet dieses Verfahren, Herzstillstände bis auf 120 Minuten auszudehnen.

4.4.3.2. Wirkungsmechanismus

Weder der Kaliumchlorid- noch der reine hypotherme Stillstand führen zu echten Ruhebedingungen des Herzens. Offenbar ist eine partielle oder totale Depolarisierung der Zellmembran für eine Aktivierung des Stoffwechsels bei diesen Stillstandsformen verantwortlich (BRETSCHNEIDER 1964, KÜBLER 1967). Daher soll bei dieser neuen Kardioplegieform ein echter diastolischer Herzstillstand durch Stabilisierung der Membran in polarisiertem Zustand herbeigeführt werden.

Nach Untersuchungen von DRAPER und WEIDMANN (1951) wird das Aktionspotential der Zelle durch die extrazelluläre Natriumkonzentration beeinflußt: Die Höhe des "overshoot" des Natriumeinstroms zeigt eine nahezu lineare Abhängigkeit von dem Logarhythmus der extrazellulären Natriumkonzentration. Eine Senkung des Na^+-Gehaltes auf 10-20 % der Norm hebt die Erregungsleitung auf. Lokalanästhetika besitzen membranstabilisierende Eigenschaften, d.h. sie verhindern eine Membrandepolarisation (FLECKENSTEIN 1963). Procain hebt die auch noch in tiefer Hypothermie zu beobachtenden Muskelkontraktionen auf (SØNDERGAARD u. SENN 1967, BRETSCHNEIDER et al. 1975 a).

Nach BRETSCHNEIDER (1964) muß die Kombination eines Natriumentzuges mit der Applikation eine Lokalanästhetikums den Kreisprozeß der Membranerregung an 2 Stellen unterbrechen:

- Verhinderung des Natrium-Einstroms durch Verwendung eines Na^+-armen Perfusats
- Verhinderung der Membrandepolarisation durch das Lokalanästhetikum Procain

Calcium ist wegen seiner stoffwechselsteigernden Wirkung in der Lösung nicht enthalten; sein Entzug hemmt die elektromechanische Koppelung. Magnesium wird verwendet, da es möglicherweise energieverbrauchende Membranprozesse hemmt.

4.4.3.3. Metabolische, funktionelle und morphologische Veränderungen des Herzens

Der angestrebte Effekt der Myokardprotektion durch spezielle kardioplege Lösungen ist die Herabsetzung des Energiebedarfs des Herzmuskels, der durch Temperatursenkung noch verstärkt wird. So beträgt der O_2-Verbrauch des Hundeherzens nach Perfusion mit der ursprünglich von BRETSCHNEIDER (1964) angegebenen Lösung für 35, 25, 15 und 5°C 30-60 Minuten nach dem Stillstand 0,6, 0,36, 0,2 und 0,1 ml/min x 100 g. Legt man für das arbeitende Myokard einen Normalwert von 10 ml O_2/min x 100 g zugrunde, ist es folglich möglich, den myokardialen Sauerstoffverbrauch durch Kombination von BRETSCHNEIDER-Kardioplegie mit tiefer Hypothermie auf 1 % des Normwertes zu senken (PAULUSSEN et al. 1968).
Im Vergleich zum rein ischämischen Stillstand ist der Energieumsatz beim Herzstillstand durch Membranstabilisierung weit weniger temperaturabhängig. Bei reiner Ischämie verlängert sich die PKr-Zeit (Zeitspanne vom Ischämiebeginn bis zu einem Konzentrationsabfall des Phosphokreatins auf 3 µMol/g) durch Temperatursenkung von 35 auf 5°C von 1 auf 30 Minuten, was einem Q_{30}-Wert von 30 entspricht. Dagegen beträgt die PKr-Zeit bei BRETSCHNEIDER-Kardioplegie 40 Minuten bei 35°C und 230 Minuten bei 5°C, was einem Q_{30}-Wert von nur ca. 6 entspricht (BRETSCHNEIDER 1964).
Der Reduktion des Sauerstoffverbrauchs entspricht ein reduzierter Energiebedarf, woraus ein langsamerer Zerfall energiereicher Phosphate resultiert. Ein Vergleich des Procain-Stillstandes bei 15°C mit einem rein hypothermen Stillstand gleicher Temperatur zeigt ein deutlich unterschiedliches Stoffwechselverhalten: Ein Abfall des PKr von 11,4 auf 2 µMol/g wurde beim Procain-Stillstand erst nach 2 Stunden erreicht, beim hypothermen Stillstand

ein Abfall von 8 auf 2 µMol/g dagegen schon nach ca. 10 Minuten. Auch der ATP-Schwund ist in der Kardioplegiegruppe stark verzögert; nach 20 Minuten ist der ATP-Gehalt in der Hypothermiegruppe nur noch halb so hoch wie in der Vergleichsgruppe (BRETSCHNEIDER 1964).
In Versuchen am Hundeherzen fand KÜBLER (1967) folgendes Verhalten der PKr- und ATP-Konzentrationen:

Stillstandsform	Temperatur °C	t-PKr (min)	t-ATP (min)
Ischämischer Herzstillstand	5	30	90
	15	11	60
	25	6	20
	35	3	6
Herzstillstand durch kardioplegische Lsg. 1	5	210	415
	15	95	256
	25	47	110
	35	26	70
Herzstillstand durch kardioplegische Lsg. 2	5	275	435
	15	170	282
	25	70	142
	35	28	62

Tab. 1: t-PKr und t-ATP in Abhängigkeit von der Stillstandsform und der Myokardtemperatur (KÜBLER 1967)

Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß sich diese Werte auf konstante Organtemperaturen beziehen, wie sie unter klinischen Bedingungen nicht errreicht werden (allmähliche Wiedererwärmung durch die Umgebungstemperatur und parakoronararteriellen Kollateralfluß).

NORDBECK und Mitarbeiter (1974) ermittelten in Tierversuchen die ATP-Zeiten für das als "Infusions"-Kardioplegie beschriebene Verfahren. Dabei wurden die Herzen nach Einleitung des Stillstandes bei 15°C in kardiopleger Lösung inkubiert, so daß auch hier große Unterschiede zu den klinischen Gegebenheiten bestehen:

Tierspezies	Zusammensetzung der Lösungen	t-ATP (min)
Hund	a) Blut-Glukose- Gemisch b) kardioplege Lsg. nach BRETSCHNEIDER	156 ± 44
Hund	a) Blut-Glukose-Gemisch 0,2 % Procain® 5 mg Isoptin® b) kardioplege Lsg. nach BRETSCHNEIDER® 5 mg Isoptin®	255 ± 31
Hund	a) Blut-Mannit-Gemisch 0,2 % Procain® 5 mg Isoptin® b) kardioplege Lsg. nach BRETSCHNEIDER® 5 mg Isoptin®	300 ± 29
Kalb	a) Blut-Mannit-Gemisch 0,2 % Procain® 5 mg Isoptin® b) kardioplege Lsg. nach BRETSCHNEIDER® 5 mg Isoptin®	330 ± 55

Tab. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der ATP-Zeiten bei verschiedenen Formen der "Infusionskardioplegie" bei 15°C (NORDBECK et al. 1974)

Funktionsprüfungen von Hundeherzen nach 60 Minuten Ischämie bei 25°C ergaben direkt nach der Stillstandsphase ein suffizientes Myokard. Weder durch akute Druck- noch Volumenbelastung war eine latente Herzinsuffizienz nachzuweisen. Auch während Langzeitbeobachtungen bis zu 9 Monaten wurde keine myokardiale Insuffizienz gesehen (REIDEMEISTER 1970).

In morphologischen Untersuchungen fanden PAULUSSEN et al. (1968) eine starke Verlangsamung der regressiven Stoffwechselvorgänge des Herzens. Bei 5°C inkubierte kardioplegisch stillgelegte Hundeherzen zeigten in den ersten beiden Stunden eine normale Ultrastruktur, insbesondere unveränderte Mitochondrien, reichlich Glykogengranula und intakte Glanzstreifen. In den folgenden beiden Stunden schwanden allmählich die Mitochondriengranula; nach 4 Stunden fanden sich zunehmend Mitochondrienschwellungen, diffuse Matrixaufhellungen und Cristolyse. Nach 10-11 Stunden sind zahlreiche Mitochondrien zerstört, es zeigen sich Chromatinverklumpungen und Karyoplasmaschwund. Die Myofibrillen sind teilweise auseinander gedrängt und der Glykogengehalt ist stark reduziert. In rein ischämisch bei 37°C stillgelegten Vergleichsherzen traten die ersten deutlichen Veränderungen - Schwund der Mitochondriengranula - schon nach 5-10 Minuten auf. BRETSCHNEIDER et al. (1975 a) sahen zusätzlich 2 Stunden nach Herzstillstand durch "Infusions"-Kardioplegie ein leichtes interstitielles Ödem und nach 5 Stunden ein leichtes Zellödem.

4.4.3.4. Neuere Versuchsergebnisse mit modifizierter BRETSCHNEIDER-Kardioplegie

In den letzten Jahren wurde die kardioplege Lösung nach BRETSCHNEIDER in einigen wesentlichen Punkten verändert. Da über die Anwendung dieser Lösungen klinische Ergebnisse bisher noch nicht publiziert wurden, soll an dieser Stelle auf die tierexperimentellen Ergebnisse eingegangen werden.

In der BRETSCHNEIDER-Lösung LK 352 fehlt im Gegensatz zu den bisherigen Lösungen das Lokalanästhetikum Procain, und anstelle von Chlorid wird Aspartat als Anion verwendet. Zusammensetzung der Lösung (HÜGEL 1979):

Natrium-Aspartat	12,0 mval/l
Kalium-Aspartat	8,5 mval/l
Magnesium-Aspartat	2,0 mval/l
Sorbit	50,0 g/l
pH	6,9 $\pm$ 0,1
Temperatur	10 ^{o}C

Bei den tierexperimentellen Untersuchungen wurden zum einen Fragen nach den Auswirkungen auf den Elektrolythaushalt des Herzens (Kalium, Laktat, Säure-Basen-Gleichgewicht) (FRANZ et al. 1978 a,b), zum anderen Fragen zur postischämischen Myokardfunktion (HÜGEL et al. 1978, HÜGEL 1979) in den Vordergrund gestellt. Dabei wurden drei Stillstandsformen miteinander verglichen:

- ischämischer Herzstillstand bei 30 ^{o}C über 30 bzw. 45 Minuten

- Injektionskardioplegie nach KIRSCH: 3 ml/kg KG 4 ^{o}C kalter KIRSCH-Lösung in die Aortenwurzel; nach 60 Minuten Nachinjektion der halben Initialmenge; Ischämiedauer 90 min

- Infusionskardioplegie nach BRETSCHNEIDER: Infusion von 30 ml/kg KG 8-10°C kalter Lösung innerhalb von ca. 10 Minuten in die Aortenwurzel. Initialer Perfusionsdruck ca. 120 mm Hg, nach Eintritt des Herzstillstandes nach 10-15 Sekunden 30 mm Hg. Nach 60 Minuten Nachinfusion der halben Initialmenge. Ischämiedauer 90 Minuten

Ergebnisse: In allen Versuchen zeigte sich die deutlich ausgeprägteste Herzbelastung für den ischämischen Stillstand. Signifikant bessere Ergebnisse wurden für die Kardioplegiemethoden nach KIRSCH bzw. BRETSCHNEIDER gefunden, wobei die BRETSCHNEIDER-Methode dem KIRSCH-Verfahren eindeutig überlegen war.
Im einzelnen fanden sich für die BRETSCHNEIDER-Gruppe der geringste myokardiale Kaliumverlust, der geringste pH-Abfall bzw. CO_2-Anstieg (koronarvenös gemessen) und der am frühesten einsetzende Beginn der myokardialen Laktatutilisation (FRANZ et al. 1978 a,b).
Die von HÜGEL (1979) durchgeführten Untersuchungen zur postischämischen Myokardkontraktilität ergaben für den ischämischen Herzstillstand sowie für die KIRSCH-Kardioplegie einen deutlichen Kontraktilitätsverlust, der auch nach einer Stunde Erholung noch nicht nennenswert gebessert war. Die Funktionseinbuße nach BRETSCHNEIDER-Kardioplegie war dagegen gering; nach einer Stunde Erholung war der präischämische Status der Herzleistung wieder erreicht.

Für die kardioplegische Lösung nach BRETSCHNEIDER (Fa. KÖHLER; sog. Zwischenlösung) liegen bisher noch keine veröffentlichten klinische Ergebnisse vor.
Zusammensetzung der Lösung (SCHULTE 1979):

NaCl	15,0 mval/l
KCl	10,0 mval/l
$MgCl_2$	2,0 mval/l
Mannitol	250,0 mval/l
Osmolarität	298 - 310 mosm/l
pH	7,8
Temperatur	10°C

Ausgehend von der Überlegung, daß im stillgelegten Herzen ein Laktatanstieg durch Hemmung der Glykolyse die Ischämietoleranz vermindert, soll über zwei Wege versucht werden, den Laktatanstieg und den damit verbundenen pH-Abfall zu verlangsamen (BRETSCHNEIDER et al. 1975 b, PREUSSE et al. 1976):

- durch Erhöhung der extrazellulären Pufferkapazität
- durch Steigerung der myokardialen Membranpermeabilität für Laktat

Die Verbesserung der Pufferkapazität wird durch Zusatz von Histidin/Histidin-HCl zum kardioplegischen Koronarperfusat erreicht. Das polare Ende der Aminosäure Histidin sorgt zusätzlich für eine Membranstabilisierung (BRETSCHNEIDER et al. 1975 b). Da Procain die Membranpermeabilität vermindert, wird es nicht mehr verwandt. Eine Optimierung der Membranpermeabilität wird durch Modifizierung der Natrium-, Kalium- und Magnesiumkonzentration erreicht (PREUSSE et al. 1976, PREUSSE et al. 1978 a):

NaCl	15 mmol/l
KCl	10 mmol/l
$MgCl_2$	1 mmol/l
Histidin	150 mmol/l
Histidin-HCl	15 mmol/l
Tryptophan	2 mmol/l
Mannit	60 mmol/l
Gesamtosmolalität	295 mosm/kg H_2O
O_2-Gehalt	ca. 0,6 Vol.%
pO_2	ca. 120 mm Hg

Anwendungsweise: Bei Bastardhunden wurde nach Prämedikation mit 2,5 mg Verapamil (ISOPTIN^R) der Herzstillstand durch achtminütige Koronarperfusion mit der auf 10°C abgekühlten Lösung erzielt. Die mittlere Temperatur des Myokards betrug während des zweistündigen Stillstandes ca. 22°C. Anschließend wurde für 20 Minuten mit modifizierter Tyrodelösung reperfundiert.

Tierexperimentelle Ergebnisse: Alle Herzen konnten ohne elektrische Defibrillation wiederbelebt werden; herzwirksame Pharmaka wurden in keinem Fall benötigt. Austritt myokardialer Enzyme konnte nur in den ersten 3-5 Minuten der Reperfusionsphase beobachtet werden. Ein Kaliumverlust des Herzens - als Indikator für eine Membranschädigung - trat nur in den ersten 2-3 Minuten auf. Nach 20 minütiger Reperfusion lagen die Konzentrationen der energiereichen Phosphate ATP und PKr wieder im physiologischen Normbereich. (PREUSSE et al. 1978 a,b)

PREUSSE et al. (1979) verglichen die geringfügig veränderte BRETSCHNEIDER-Lösung mit der "St. Thomas-Hospital-Lösung". Zusammensetzung der Lösungen:

	Bretschneider (1979)	St. Thomas-Hospital (1977)	
Natrium	15	117	mmol/l
Kalium	8	16	mmol/l
Magnesium	8	16	mmol/l
Calcium	-	1	mmol/l
Procain	-	1	mmol/l
Puffer	Histidin/ Histidin-HCl	Bikarbonat, Sulfat, Phosphat	
Osmolalität	300	318	mosmol/ kg H_2O

Anwendungsweise: In der BRETSCHNEIDER-Gruppe wurde nach Prämedikation mit Isoptin^R (0,05 mg/kg KG) eine 9-10 minütige Koronarperfusion mit der auf 12°C abgekühlten Lösung durchgeführt. In der "St. Thomas-Gruppe" wurde das Koronargefäßsystem 3 Minuten mit der ca. 4°C kalten Lösung perfundiert. Tierexperimentelle Ergebnisse: Für bei 15°C inkubierte Hundeherzen wurden nach Induktion des Stillstandes in oben beschriebener Weise ATP-Zeiten von 600 Minuten (BRETSCHNEIDER) bzw. 280 Minuten (St. Thomas-Hospital) ermittelt. Nach längeren Stillständen (150 Minuten bei ca. 21°C, 210 min bei ca. 24°C; Herzen in situ) fand sich als Zeichen einer schnelleren postoperativen Erholung für die BRETSCHNEIDER-

Gruppe eine frühzeitiger einsetzende Kalium-Aufnahme sowie ein schnellerer Anstieg des postischämischen Sauerstoffverbrauchs. Nach 210 Minuten BRETSCHNEIDER-Kardioplegie betrug der myokardiale ATP-Gehalt 5,3 µMol/g gegenüber 3,3 µMol/g nach 210 Minuten Kardioplegie durch die "St. Thomas-Hospital-Lösung".

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, daß die protektive Wirkung der BRETSCHNEIDER-Kardioplegie nach theoretischen Gesichtspunkten geklärt ist und auch praktisch in Tierversuch und Klinik belegt werden konnte. Das Verfahren zeichnet sich - wie auch andere Verfahren - für den Herzchirurgen durch folgende Vorteile aus:

- Beeinflussung des Myokardstoffwechsels im Sinne einer Reduktion des Energiebedarfs und daraus folgender Verzögerung des Abbaus energiereicher Phosphate
- ausreichend lange ruhigstellbares, durch mechanische und elektrische Reize nicht irritierbares, sicher wiederbeleb- und wiederbelastbares Myokard
- gut exponierbares Organ durch niedrigen Myokardtonus
- blutfreies Operationsfeld
- keine Behinderung durch Koronarkanülen während des Eingriffes
- geringe Hämolyse durch Fortfall der Koronarsaugung.

4.4.4. Der Magnesiumaspartat-Procain-Stillstand

4.4.4.1. Anwendungsformen und klinische Ergebnisse

Von U. KIRSCH wurde 1969 eine spezielle kardioplege Lösung in die Klinik eingeführt, die vorwiegend durch den Gehalt an Magnesium und Procain charakterisiert ist (KIRSCH et al. 1972):

Zusammensetzung: 2,5 % Magnesium-L-Aspartat (159 mmol/l)
0,3 % Procain-Hydrochlorid (11 mmol/l)
4,5 % Sorbitol (247 mmol/l)

Für eine längere Perfusion wurde später ein kardioplegisches Koronarperfusat entwickelt (BLEESE et al. 1976 a,b, BLEESE et al. 1978 a,b, BLEESE et al. 1979), bestehend aus:

6 %	Hydroxyäthylstärke (HÄS)	
2	mM Magnesiumaspartat	
4	mM Procain-HCl	
0,5	mM $CaCl_2$	
5	mM KCl	
25	mM $NaHCO_3$	
10	mM Glukose	
200	mM Mannit	
250	mg Methylprednisolon	
Gesamt-Natriumgehlt		50 mM
Osmolarität		320 mosmol
Kolloidosmotischer Druck		46 cm H_2O
pH		7,4
pO_2		> 600 mm Hg

Die klinische Anwendungsform wurde im Laufe der letzten 10 Jahre fortlaufend modifiziert. Im Wesentlichen kamen bisher folgende Methoden zur Anwendung:

- das Injektionsverfahren (KIRSCH et al. 1972)

Dieses Verfahren wurde erstmals 1969 angewandt. Nach Aortenabklemmung werden innerhalb von 5-10 Sekunden 50 ml

der normothermen Lösung in die Aortenwurzel oder direkt in die Koronararterien injiziert. Wenn nicht sofort ein kompletter Herzstillstand eintritt, wird soviel Lösung nachinjiziert, bis der Stillstand vollständig ist. Daraus resultiert ein Verbrauch zwischen 30 und 140 ml, entsprechend 1-2 ml/kg KG.
Klinische Ergebnisse: Von 182 erfolgreich durchgeführten Stillständen (Klappenfehler, Kong. Vit.) dauerten 73 % über 30 Minuten und 13 % über 60 Minuten, der längste erfolgreiche Stillstand betrug 77 Minuten. Es bestand keine eindeutige Abhängigkeit der notwendigen Reperfusionszeit von der vorausgegangenen Ischämiedauer. In 64 % der Fälle setzte nach einer Reperfusionszeit von weniger als einer Minute spontan wieder Sinusrhythmus ein. Nach spezieller Kardioplegie fanden sich seltener Arrhythmien als nach einfachem ischämischen Stillstand. Von 174 Patienten verstarben 28 (16,1 %), davon 4 intraoperativ, 22 früh postoperativ und 2 nach 31 bzw. 80 Tagen. Der Tod war in 16 Fällen ganz oder zumindest teilweise kardialer Ursache. Aus diesen Erfahrungen ergibt sich die Folgerung, daß dieses Verfahren bei 37°C auf 60 Minuten zu begrenzen ist (KIRSCH et al. 1972).

- das Kombinationsverfahren (KALMÅR et al. 1975)

Diese Methode sieht eine Kombination von kardioplegisch induziertem Herzstillstand, allgemeiner und selektiver Hypothermie und bei Bedarf Koronarperfusion vor.
Bei allgemeiner Hypothermie von 32°C wird das Herz sofort nach Aortenabklemmung durch Injektion von 10-12°C kalter KIRSCH-Lösung ruhiggestellt. Es wird soviel Lösung infundiert, bis der Stillstand elektrokardiographisch vollständig ist. Dazu wird in der Regel ein Volumen von 50-500 ml benötigt. Zusätzlich wird das Herz durch Überspülen mit 10°C kalter Kochsalzlösung lokal gekühlt. Bei Patienten mit starker Herzhypertrophie schließt sich nach 30-40 min

kardioplegem Stillstand eine Koronarperfusion herkömmlicher Art an.
Klinische Ergebnisse: Durch die fortlaufende Verbesserung der Methode konnte sowohl die Letalität als auch die Häufigkeit einer postoperativen myokardialen Insuffizienz deutlich gesenkt werden:

Methode	n	low-output Syndrom	tödl. MI	Ischämiedauer(min)
ischämischer Stillstand	249	39 %	17 %	35
Kardioplegin^{R} (37°C)	160	27 %	9 %	43
Kardioplegin^{R} (37°C) + KP	232	21 %	6 %	34
Kardioplegin^{R} (32°C) + KP	213	15 %	4 %	34
Kardioplegin^{R} (32°C) + KP + lokale Kühlung des Herzens	62	0 %	0 %	35

Tab.3: Häufigkeit postoperativer Komplikationen bei verschiedenen Formen der Kardioplegie nach KIRSCH (KALMÁR et al. 1975)
KP - Koronarperfusion, MI - Myokardinsuffizienz

Von FENCHEL und Mitarbeitern (1978) wird eine allgemeine Hypothermie von 25°C angewandt; der Herzstillstand wird durch Injektion von 150-200 ml 4°C kalter KIRSCH-Lösung in die Aortenwurzel induziert. Es wurden Stillstände bis zu 55 Minuten (Mitralklappenersatz) bzw. 75 Minuten (Doppelklappenersatz) toleriert. Von 53 Patienten verstarben 4, bei 2 war die Ursache nicht kardialer Genese. Eine tödliche myogene Insuffizienz wurde in keinem Fall beobachtet, 11 Patienten benötigten postoperativ Kreislaufmittel. Eine Beziehung zwischen Ischämiedauer und Auftreten eines "low-cardiac-output"-Syndroms ließ sich nicht nachweisen.

- das Verfahren der hypothermen kardioplegischen Koronarperfusion (BLEESE et al. 1976 a,b; BLEESE et al. 1978 a,b; BLEESE et al. 1979)

Bei allgemeiner Hypothermie von 32°C wird wie bisher der Herzstillstand durch Injektion von KIRSCH-Lösung in die Aortenwurzel herbeigeführt. Unter Isolierung der Herzhinterwand mit einer Kunststoff-Zellulosefolie wird eine Oberflächenkühlung des Herzens mit Ringer-Lösung durchgeführt. Unmittelbar nach Eintritt des Herzstillstandes erfolgt eine Koronarperfusion mit dem gekühlten (4°C), sauerstoffgesättigten, erythrozytenfreien kardioplegischen Koronarperfusat bis zu einer Reduktion der Myokardtemperatur auf 15-20°C, die mit Thermoelementen kontrolliert wird. Zur Vermeidung eines Ödems wird der Perfusionsdruck auf 30 mm Hg begrenzt; das Stromvolumen beträgt 80-120 ml/min. Um einen Übertritt des Perfusats in den Lungen- oder Körperkreislauf des Patienten zu verhindern, wird es durch eine Stichinzision des rechten Ventrikels abgesaugt und verworfen. Nach Beendigung dieser "initialen kardioplegischen Koronarperfusion" resultiert ein "hypothermer, kardioplegischer, ischämischer Herzstillstand". Zeigt die Temperaturkontrolle eine Wiedererwärmung des Myokards auf über 25°C an und ist eine längere Ischämiezeit noch zu erwarten, erfolgt eine erneute Perfusion. Klinische Ergebnisse: Bis Oktober 1977 wurden 526 Patienten unter dieser Form der Myokardprotektion operiert. Die Diagnosen, die Hospitalmortalität sowie die Aortenabklemmzeiten und die notwendigen Reperfusionszeiten sind in den Tabellen 4 und 5 zusammengefaßt.

Operation	n	Hospitalmortalität n	%	Aortenabklemmzeit (min)	Reperfusionszeit (min)
AKE	123	1	0,8	86 ± 21	24 ± 10
MKE	103	2	1,9	57 ± 13	25 ± 14
AKE + MKE	50	4	8,0	106 ± 24	31 ± 23
Klappenvitien (ges.)	276	7	2,5		

Tab. 4: Klappenvitien. Hospitalmortalität, Aortenabklemmzeiten und Reperfusionszeiten bei Myokardprotektion durch hypotherme, kardioplegische Koronarperfusion (BLEESE u. DÖRING 1978 b)
AKE - Aortenklappenersatz, MKE - Mitralklappenersatz

Operation	n	Hospitalmortalität n	%	Aortenabklemmzeit (min)	Reperfusionszeit (min)
AKB einfach	27	0	0	55 ± 25	18 ± 7
zweifach	90	2	2,2	79 ± 16	23 ± 10
drei-, vier- u. fünffach	108	4	3,7	106 ± 22	30 ± 12
+ Aneurysmaresektion	25	1	4,0	85 ± 38	35 ± 15
Koronare Herzkrankheit	250	7	2,8		

Tab. 5: Koronare Herzkrankheit. Hospitalmortalität, Aortenabklemmzeiten und Reperfusionszeiten bei Myokardprotektion durch hypotherme, kardioplegische Koronarperfusion (BLEESE u. DÖRING 1978 b)
AKB - aorto-koronarer Bypass

Bis 1979 wurden unter diesem myokardprotektiven Verfahren 26 Fälle operiert, bei denen die Aorta länger als 150 Minuten abgeklemmt war (verschiedene Operationen: AKE mit Ersatz des Aortenbogens, AKB mit Klappenersatz, Mehrklappenersatz). Dabei betrug die durchschnittliche Aortenabklemmzeit 169 ± 22 (150-227) Minuten, die kardioplegische Perfusionszeit 35 ± 21 (14-99) Minuten und die notwendige Reperfusionszeit 51 ± 30 (14-121) Minuten. Von den 26 Patienten verstarben 3 (11,5 %). (BLEESE et al. 1979) Anhand postoperativer Serum-LDH Aktivitätsbestimmungen konnten auch KALMÁR und Mitarbeiter (1978) die Überlegenheit dieser Methode gegenüber dem Injektionsverfahren nachweisen. Bei Mitralklappenoperationen, bei denen die Ischämiezeiten mit durchschnittlich 35 bzw. 48 Minuten noch im Toleranzbereich der KIRSCH-Kardioplegie lagen, fand sich zwischen den beiden Verfahren kein Unterschied. Dagegen zeigte sich bei Aortenklappenoperationen mit durchschnittlich 83 Minuten Ischämiezeit eine deutlich bessere Myokardprotektion durch das hypotherme, kardioplegische Perfusionsverfahren.

Bisher ausschließlich tierexperimentelle Ergebnisse liegen vor für

- das Verfahren der kardioplegischen Hämoglobin-Perfusion (ELERT u. OTTERMANN 1979)

Einer stroma-freien Hämoglobin-Lösung (modifizierte Pyridoxal-Phosphat-Lösung, BIOTEST, Frankfurt) werden kardioplege Agentien zugesetzt, so daß folgene Lösung entsteht:

Magnesium-L-aspartat	5,1	mval/l
Kalium-DL-aspartat	0,64	mval/l
Chlorid	14,0	mval/l
Natrium	38,0	mval/l
Kalium	3,9	mval/l
Natriumbikarbonat	22,0	mval/l
Procain-Hydrochlorid	1,10	g/l
Sorbit	1,40	g/l
Mannit	31,0	g/l
Glukose-Monohydrat	2,0	g/l
Hämoglobin (Pyridoxalphosphat)	6,4	%
pH	7,5	

Tierexperimentelle Ergebnisse: Hundeherzen in situ wurden durch fünfminütige Koronarperfusion (Flow: 70-80 ml/min) mit der sauerstoffgesättigten Lösung (Raumtemperatur) stillgelegt. Nach einer Stunde normothermer Ischämie und 10-15 Minuten Reperfusion zeigten alle Herzen eine normale Funktion. Der myokardiale Metabolitstatus (PKr- und ATP-Konzentration) nach 60 Minuten Ischämie unter dieser Form der Myokardprotektion entsprach demjenigen nach 40 Minuten Mg-aspartat-Procain - Kardioplegie (28-30°C) bzw. nach 20 Minuten normothermer Ischämie.

4.4.4.2. Wirkungsmechanismus

Der Forderung nach der Verlangsamung des Zerfalls energiereicher Phosphate soll bei der KIRSCH-Kardioplegie dadurch Rechnung getragen werden, daß der energieverbrauchende aktive Ionentransport an der Zellmembran unterbunden wird. Deshalb soll die Lösung kein Natrium, Kalium oder Calcium enthalten. Ein hoher Magnesium- und Procaingehalt sollen durch Membranstabilisierung und der dadurch bedingten Verringerung von energieverbrauchenden Ionenströmen die Spaltung energiereicher Phosphate verzögern. Außerdem hemmt Magnesium den Energiebedarf durch Blockierung des Phosphat-spaltenden Phosphorylasen-Systems. Für Magnesiumaspartat wurde ein günstigerer Effekt als für Magnesiumchlorid gefunden; möglicherweise fördert Aspartat die Resynthese energiereicher Verbindungen. Sorbitol wird als osmotischer Träger verwandt. (KIRSCH et al. 1972) Zusammenfassend ergibt sich, daß der Magnesiumaspartat-Procain-Stillstand auf dem Prinzip der Membranstabilisierung und der elektromechanischen Entkoppelung beruht (BLEESE et al. 1976 b, DÖRING et al. 1975, 1978).

4.4.4.3. Metabolische, funktionelle und morphologische Veränderungen des Herzens

Die als "praktische" Grenze der Wiederbelebbarkeit des Herzens angesehene ATP-Zeit - entsprechend einem Abfall der ATP-Konzentration auf 4 µMol/g - wird bei einfacher Ischämie bei 32°C schon nach 10 Minuten erreicht, wird aber durch das Injektionsverfahren (KIRSCH et al. 1972) bei 37°C auf 45 Minuten und bei 15°C auf 280 Minuten verlängert (DÖRING et al. 1975). Für klinische Bedingungen ergibt sich bei einer Hypothermie von 32°C durch das Injektionsverfahren eine sichere Myokardprotektion für 40 Minuten. Nach Untersuchungen von KNOLL et al. (1972) verlängert diese Kardioplegieform die ATP-Zeit von 16,2 ± 5,5 Minuten für einfache Ischämie bei 37°C auf 41,8 ± 11,0 Minuten bei gleicher Temperatur. SCHAPER et al. (1975) fanden für kardioplegisch stillgelegte Hundeherzen einen langsameren ATP-Zerfall und einen langsameren Laktat-Anstieg sowohl bei Temperaturen von 35°C als auch bei 15°C. Bei 35°C betrugen die ATP-Zeiten 15 Minuten für einfache Ischämie und 30 Minuten für Kardioplegie; bei 15°C betrugen diese Zeiten 30 bzw. 130 Minuten.
Auch für minderdurchblutete Herzen konnten gleichsinnige Stoffwechselveränderungen nachgewiesen werden. Bei experimenteller Mangeldurchblutung fiel in Hundeherzen nach 20 Minuten normothermer Ischämie die PKr-Konzentration um 54 % und der ATP-Gehalt um über 40 % des Ausgangswertes ab. Nach kardioplegem Herzstillstand von 45 Minuten dagegen war die Verminderung mit 37 % für PKr bzw. 11 % für ATP deutlich geringer (ELERT et al. 1975).

Ebenso konnte durch morphologische Untersuchungen die Wirksamkeit der Magnesiumaspartat-Procain-Kardioplegie bestätigt werden. Nach 40 Minuten einfacher Ischämie bei 32°C zeigten sich in Kaninchenherzen hochgradige, z.T.

irreversible Veränderungen der Mitochondrien und des kontraktilen Apparates. Dagegen fanden sich in kardioplegisch stillgelegten Herzen (Injektionsverfahren) unter vergleichbaren Bedingungen nur geringgradige Mitochondrienschwellungen, das kontraktile System war unversehrt. (KALMÁR et al. 1975, DÖRING et al. 1975, 1976)
KNOLL et al. (1972) fanden gegen Ende der ATP-Zeit (im Mittel 42 Minuten; Injektionsverfahren bei 37°C) eine hochgradige Destruktion der Feinstruktur und Glanzstreifendehiszenzen. Nach ultrastrukturellen Untersuchungsbefunden von MULCH und SCHAPER (1974) sowie SCHAPER et al. (1975) gewährleistet die KIRSCH-Kardioplegie eine Myokardprotektion bis zu 60 Minuten (Verwendung 4°C kalter Lösung bei allgemeiner Hypothermie von 28-30°C).
REGENSBURGER et al. (1975) untersuchten die Auswirkungen der Kardioplegie auf Koronardurchblutung, Koronarwiderstand, Minutenvolumen, Herzfrequenz, Aortendruck und myokardialen Sauerstoffverbrauch. Im Vergleich zum präoperativen Zustand ergaben sich postoperativ außer einer Reduktion des myokardialen O_2-Verbrauchs keine Änderungen hinsichtlich Koronardurchblutung und Hämodynamik.

Für das kardioplegische Koronarperfusat (BLEESE et al. 1976, BLEESE et al. 1978 a,b) konnte die protektive Wirkung bezüglich des Metabolitstatus am intraoperativ exzidierten menschlichen Papillarmuskel nachgewiesen werden: Nach 120 Minuten Ischämie betrug der ATP-Abfall etwa 30 %. Da die Summe der Adeninnukleotide bis zur 90. Minute konstant bleibt, sind bis zu diesem Zeitpunkt Zwischenperfusionen möglich, ohne daß die für den Wiederaufbau von ATP in der Reperfusionsphase benötigten Purinkörper dem Herzen verloren gehen. Elektronenoptische Befunde und pH-Messungen ergaben, daß die Grenze der praktischen Wiederbelebungszeit erst nach 2 Stunden hypothermen, kardioplegischen Stillstandes erreicht wird. (DÖRING et al. 1978)
Hervorzuheben ist, daß bei dem Verfahren der "aeroben,

hypothermen, kardioplegischen Koronarperfusion" (KALMÁR et al. 1978), die sich der Induktion des Herzstillstandes durch die KIRSCH-Lösung anschließt, die Myokardtemperatur unter Erhaltung des oxidativen Stoffwechsels gesenkt wird. Die Ischämie beginnt erst nach der Perfusion bei stark reduziertem Energiebedarf.
Der Vorteil der Methode liegt in den guten Operationsbedingungen am stillgelegten, blutleeren, schlaffen Herzen und in der sicheren Myokardprotektion bis zu zwei Stunden. Der Erfolg ist jedoch abhängig von einem schnellen initialen Stillstand und einer störungsfreien anschließenden Koronarperfusion, wie es bei anderen Kardioplegie-Verfahren ebenfalls erforderlich ist.

5. Diskussion

Aufgabenstellung dieser Arbeit war, einen Überblick über die heute angewandten myokardprotektiven Verfahren zu geben und dadurch zur Beantwortung der Frage nach den Vor- und Nachteilen der einzelnen Methoden beizutragen. Schon im Abschnitt "Einteilung und Begriffsklärung" wird deutlich, wie verschieden die einzelnen Verfahren sind und wie viele mannigfaltige Kombinationsmöglichkeiten sich ergeben. Hier schon läßt sich vermuten, daß es wahrscheinlich nicht möglich sein wird, eine Art "Patentrezept der Myokardprotektion" zu erstellen, das bei allen Operationen Gültigkeit hat und anwendbar ist. Denn so vielfältig die unterschiedlichen myokardprotektiven Verfahren sind, so unterschiedlich sind auch die Operationsbedingungen. So ist immer zu berücksichtigen, in welchem Zustand sich das zu operierende Herz befindet, ob z.B. eine Druck- oder Volumenhypertrophie vorliegt, in welchem Zustand sich das Koronararteriensystem befindet und inwieweit das Myokard durch diese pathologischen Verhältnisse bereits vorgeschädigt ist. Des weiteren ist der Allgemeinzustand des Patienten mit in die Überlegungen einzubeziehen, da manche Kardioplegieformen zu einer unerwünschten Verlängerung (KPL-Perfusion, Reperfusion) der Operationsdauer beitragen. So ergeben sich folgende Aufgaben:

- die einzelnen myokardprotektiven Verfahren in ihrer Effektivität gegeneinander abzuwägen

- die Indikationen für die einzelnen Methoden zu erarbeiten

Ein Methodenvergleich bietet eine ganze Reihe prinzipieller Schwierigkeiten. Es muß unterschieden werden, ob tierexperimentelle Versuche mit Herzen in situ, isolierte Herzmodelle wie die Langendorff-Präparation und welche Tierspezies, oder ob klinische Ergebnisse zur Beurteilung der

Effektivität eines Verfahrens herangezogen wurden. Da es - wie oben begründet - nicht genügt, allein die Auswirkungen einer Kardioplegieform auf das Herz zu betrachten, stellen alle Experimente am isolierten Herzen oder an gesunden Tieren eine Vereinfachung der viel komplexeren Probleme unter klinischen Bedingungen dar. Daraus ergibt sich die Frage nach der Übertragbarkeit der am gesunden Tierherzen gewonnenen Erkenntnisse auf das gewöhnlich chronisch vorgeschädigte menschliche Herz. Die Aussage von MacGREGOR et al. (1972), daß die Ischämietoleranz menschlicher, erkrankter Herzen individuell verschieden ist, weist zusätzlich auf die Komplexität des Problems hin.

Der einfache ischämische Herzstillstand ist von der Anwendung her sicherlich das einfachste Verfahren überhaupt, da kein zusätzlicher apparativer Aufwand notwendig ist. Der große Nachteil des einfachen ischämischen Stillstandes liegt in seiner zeitlichen Begrenzung: unter normothermen Bedingungen sollte eine maximale Ischämiezeit von 15-20 Minuten keinesfalls überschritten werden (vgl. Kap. 4.1.).
In Kombination mit Perfusions- oder lokaler Hypothermie hat aber diese Methode auch heute noch eine wenn auch begrenzte Legitimation: für kurzdauernde Eingriffe wie ASD, kleiner VSD, offene Valvulotomie (SHUMWAY et al. 1959). Eine Unterbrechung der Ischämie durch intermittierende Koronarperfusion zur Erholung des Myokards erscheint vom rein theoretischen Gesichtspunkt her zunächst verlockend, ist aber auch nicht unproblematisch. Durch die Zwischenperfusionen werden die Zerfallsprodukte der energiereichen Phosphate ausgeschwemmt und gehen dem Herzen für die Resynthese verloren (DÖRING et al. 1975); Reperfusion des bereits ischämisch geschädigten Gewebes führt zur Ödembildung und weiterer Perfusionsbehinderung (ENGELMANN et al. 1976 b). Deshalb sollte dieses Verfahren wenn überhaupt nur begrenzt und bei wenig vorgeschädigten Herzen Anwendung finden. Dabei sollte die Gesamtperfusionszeit immer länger als die Gesamtischämiezeit sein (HOFFMEISTER 1967).

Induziertes Kammerflimmern als Mittel der Herzruhigstellung wird heute von den meisten Autoren abgelehnt. Hierbei wird besonders deutlich, wie der präoperative Zustand des Herzens berücksichtigt werden muß. Ein hypertrophierter Ventrikel kann schon durch spontanes Flimmern geschädigt werden. Elektrisch unterhaltenes Flimmern bei Normothermie schädigt auch nicht hypertrophierte Herzen. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, wie irreführend O_2-Verbrauchsmessungen bei dieser Methode sein können. Ein gemessener niedriger Sauerstoffverbrauch beweist nur bei ausreichender Durchblutung des Gewebes auch einen niedrigen O_2-Bedarf. Bei unzureichender O_2-Anlieferung bedeutet ein geringer O_2-Verbrauch gleichzeitig zunehmendes Sauerstoffdefizit (BUCKBERG et al. 1972). Gerade beim elektrisch stimulierten Flimmern verhindern die kräftigen unregelmäßigen Muskelkontraktionen eine ausreichende Myokarddurchblutung. Kardioplegie durch induziertes Kammerflimmern scheint nur bei nicht hypertrophierten Ventrikeln in Kombination mit Hypothermie empfehlenswert zu sein, da Hypothermie sowohl den myokardialen Sauerstoffverbrauch senkt als auch durch Abschwächung der Flimmerbewegung die koronare Durchblutung verbessert.

Hypothermie des Herzens ist wohl überhaupt das einzige Verfahren, das uneingeschränkte Anerkennung findet. Wie schon erwähnt, läßt sich Hypothermie mit allen anderen Methoden kombinieren, z.B. mit Ischämie, induziertem Kammerflimmern oder speziellen kardioplegen Lösungen. Dabei stellt sich die Frage, inwieweit bei diesen Kombinationen die Hypothermie der ausschlaggebende Faktor überhaupt ist.
Es gibt verschiedene Möglichkeiten, ein Herz abzukühlen. Die von SHUMWAY et al. (1959) eingeführte lokale Kühlung weist einige Nachteile auf: zum einen können durch Eisumschichtung des Herzens subepikardiale Erfrierungen und Phrenikusschäden auftreten. Zum anderen können sich offen-

sichtlich starke transmurale Temperaturgradienten ausbilden, so daß trotz Außenschichterfrierungen die intramyokardialen Muskelschichten nicht ausreichend gekühlt werden können. Demnach müsste die schonendste und effektivste Methode zur Temperaturreduktion die Perfusion des Koronararteriensystems mit einer kalten Flüssigkeit (Blut, kristalline Lösung) sein. Initiale kalte Koronarperfusion, äußere Spülung des Herzens mit kalter Flüssigkeit und wenn möglich Spülung der Herzinnenräume führt zu einer schnellen und gleichmäßigen Temperatursenkung (ROSENFELDT et al. 1979). Nach tierexperimentellen Untersuchungen von TYERS et al. (1977 a) ist nicht die tiefstmögliche erreichbare Herztemperatur auch die günstigste, sondern er fand die beste Myokardprotektion bei Temperaturen von 10-15°C. Aufrechterhaltung einer Temperatur dieser Größenordnung während der gesamten Operationsdauer scheint sinnvoller zu sein als einmalige Abkühlung auf extrem niedrige Werte mit anschließender kontinuierlicher Wiedererwärmung während der Operation.
Entscheidet man sich für die Abkühlung des Herzens durch Koronarperfusion mit einer kalten Flüssigkeit, so stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Koronarperfusion mit abgekühltem Blut

2. Koronarperfusion mit einer kalten, zellfreien (sog. kardioplegen) Lösung

3. Koronarperfusion mit abgekühltem Blut + Kalium

Kaltes Blut als Perfusionsmedium hat einige Nachteile: Die hypothermiebedingte Viskositätssteigerung (SUJANSKY 1967) macht einen relativ hohen Perfusionsdruck erforderlich, der seinerseits Schäden am Gefäßbett hervorrufen kann (TYERS et al. 1974). Stase und Sludge-Bildung in den Gefäßen führt zur Freisetzung saurer Metabolite und damit zur Azidose (IYENGAR et al. 1973, LEVITSKY et al. 1975 a). Nachperfusionen während der Operation können durch Blutaustritt zur Sichtbehinderung des Chirurgen führen.

Daraus ergibt sich die Überlegung, ein zellfreis Perfusat zur Umgehung dieser Schwierigkeiten zu verwenden. Dabei stehen zwei Prinzipien im Vordergrund:

- rasche und anhaltende Unterbrechung der elektrischen und mechanischen Aktivität des Herzens
- Erzielung einer transmuralen Abkühlung und Aufrechterhaltung derselben während der gesamten Ischämiedauer

In der Diskussion über die Effektivität kardiopleger Lösungen wird häufig angeführt, daß die Hauptwirkung dieser Verfahren sehr wahrscheinlich überwiegend von der Temperatur der Lösung abhängt. Nach allem, was über die Hypothermie dargelegt wurde (vgl. Kap. 4.2.), ist die Abkühlung des Herzens ein wichtiger Faktor. Dennoch hat auch die Zusammensetzung der Lösung große Bedeutung. So hat sich Ringer-Laktat als Kardioplegikum zwar als praktikabel erwiesen, der Effekt ist jedoch nur begrenzt (TYERS et al. 1974). Hat man sich also einmal entschieden, den Aufwand einer selektiven Koronarperfusion mit einer kardioplegen Lösung einzugehen, sollte auch versucht werden, eine weitere Myokardprotektion über eine metabolische Beeinflussung des Herzens durch eine optimale Zusammensetzung der Lösung zu erreichen. Als kardioplege Lösungen stehen z.Z. hauptsächlich folgende zur Verfügung:

1. Überwiegend kaliumhaltige Lösungen (zellfrei)
2. Verdünntes Blut + Kalium
3. Die ST. THOMAS - Lösung
4. Die BRETSCHNEIDER - Lösung
5. Die KIRSCH - Lösung
6. Eine Reihe von Modifikationen

Die Frage nach der Lösung mit der optimalen Zusammensetzung ist momentan kaum zu beantworten. Dies hat verschiedene Gründe: Alle diese Lösungen sind keineswegs als

die Ergebnisse abgeschlossener Forschungen anzusehen, sondern werden fortlaufend modifiziert und verbessert. Gleiches gilt für die Anwendungsweisen der LÖSUNGEN, was die Wirksamkeit der VERFAHREN entscheidend beeinflußt. Arbeiten, in denen all diese Lösungen unter gleichen Bedingungen untersucht werden, liegen z.Z. noch nicht vor. Bei den wenigen vergleichenden Untersuchungen wurden lediglich Verfahren (d.h. mit verschiedenen Anwendungsweisen und Temperaturen), nicht jedoch die Lösungen selbst miteinander verglichen.

Kaliumhaltige Lösungen werden hauptsächlich in den USA angewandt, nachdem MELROSE et al. (1955) die Entwicklung in dieser Richtung in Gang gebracht hatten. Nachdem sich die extrem hohen Kaliumkonzentrationen der MELROSE-Lösung (über 250 mval/l) als schädlich herausgestellt haben, betragen die heutigen Kaliumkonzentrationen 10-40 mval/l. Dennoch ist auch heute die Frage nach der optimalen Kaliumkonzentration noch nicht endgültig geklärt, da manche Autoren grundsätzlich die Effektivität von Kalium als Kardioplegikum in Frage stellen (TUCKER et al. 1979). Kaliumhaltige Lösungen sind jedoch in den USA weit verbreitet, und bei einfacher Anwendung bei geringem Aufwand wird von guten Ergebnissen berichtet (vgl. Kap. 4.4.1.3.).

Bei der Kardioplegie durch Blut + Kalium steht die Überlegung im Vordergrund, ein möglichst physiologisches Koronarperfusat zu verwenden. Unter Ausnutzung der Vorteile einer hohen Kaliumkonzentration (rascher Herzstillstand) bleiben die übrigen Elektrolytkonzentrationen (Natrium, Calcium) in annähernd physiologischen Bereichen; außerdem bleibt die O_2-Versorgung des Myokards während der kardioplegen Koronarperfusion erhalten. Wird das Blut für die Koronarperfusion aus der HLM entnommen und anschließend mit Kalium angereichert, hängt die definitive Elektrolytzusammensetzung des Perfusats von der Füllung ("priming") der Herz-Lungen-Maschine ab (LAKS et al. 1979). Durch den

Verdünnungseffekt werden die Probleme der reinen Kaltblutperfusion (Sludge-Bildung u.ä.) vermindert.
JYNGE et al. (1977) verglichen am isolierten Rattenherzen die ST. THOMAS - Lösung Nr.2, die BRETSCHNEIDER- und die KIRSCH - Lösung unter gleichen Bedingungen. Dabei ergaben sich nach 30 Minuten Ischämie bei 37°C und nach 70 Minuten Ischämie bei 28°C die besten funktionellen Ergebnisse für die ST. THOMAS - Lösung, gefolgt von der BRETSCHNEIDER - Lösung. In anderen Untersuchungen wurden zwar nicht die LÖSUNGEN, sondern die VERFAHREN miteinander verglichen. Dabei fanden PREUSSE et al. (1979) nach metabolischen Parametern (t-ATP, postischämische Kaliumaufnahme und O_2-Verbrauch) eine bessere Myokardprotektion durch die BRETSCHNEIDER - Kardioplegie gegenüber dem ST. THOMAS - Verfahren. Sowohl KNOLL et al. (1975) als auch HÜGEL et al. (1978, 1979) konnten durch funktionelle Untersuchungen eine deutliche Überlegenheit des BRETSCHNEIDER - Verfahrens gegenüber der KIRSCH - Methode (Injektionsverfahren) nachweisen. Nach klinischen Erfahrungen von SCHULTE et al. (1980 a,b) sind mit der Histidin-Tryptophan (HTP) - Kardioplegie nach BRETSCHNEIDER Aortenabklemmzeiten bis 150 Minuten gut tolerierbar.
Es scheint vor allem interessant, die verschiedenen Lösungen unter annähernd gleichen Bedingungen zu testen (gleiche Applikationsart, Temperatur und hoher Stichprobenumfang). Da jedoch auch von einer solchen Versuchsreihe keine Ideallösung des Problems "Myokardprotektion" erwartet werden darf, wird es immer notwendig sein, die klinischen Gegebenheiten wie Art der Operation, präoperativer Zustand des Herzens, Belastbarkeit des Patienten (Operationsdauer) in Rechnung zu stellen und aus den verschiedenen Kardioplegieformen das geeignete Verfahren auszuwählen. Nach einer Zusammenstellung von HÜGEL (1979) ergeben sich für die einzelnen Kardioplegiemethoden folgende Indikationen sowie Vor- und Nachteile: (vgl. Tab. 6)

Verfahren	Vorteile	Nachteile	Klinischer Anwendungsbereich
Ischämie und Hypothermie	Kein apparativer und operativer Aufwand	Begrenzte Ischämiedauer (< 30 min.)	Kurzdauernde Eingriffe: - Vorhofseptumdefekt - kleiner Ventrikelseptumdefekt - offene Valvulotomie von Mitral-, Aorten- und Pulmonalklappe
KIRSCH - Kardioplegie	Geringer Aufwand	Relativ begrenzte Ischämiedauer (< 60 min.)	Mittelschwere Eingriffe: - Einfachklappenersatz - Aorto-koronarer Bypass (1-2fach)
BRETSCHNEIDER - Kardioplegie	Sichere Myokardprotektion (bis 120 min.)	Großer apparativer und operativer Aufwand Verlängerte Perfusionsdauer	Risiko - Operationen: - dekompensierte Vitien - komplexe Eingriffe - eingeschränkte Koronarreserve - Eingriffe mit über 60 min. Ischämiedauer

Tab. 6: Vor- und Nachteile verschiedener Herzstillstandsformen und ihre klinischen Anwendungsbereiche
(HÜGEL 1979)

6. Zusammenfassung

Es war das Ziel, eine zusammenfassende Übersicht über die wichtigsten im Rahmen der Herzchirurgie in den letzten Jahren und derzeit gebräuchlichen myokardprotektiven Verfahren zu geben und deren heute erkennbare Vor- und Nachteile gegeneinander abzuwägen. Dabei wird eine Unterteilung in vier grundsätzliche Methoden der Myokardprotektion vorgenommen:

- die Myokardprotektion durch Ischämie
- die Myokardprotektion durch Hypothermie
- die Myokardprotektion durch induziertes Kammerflimmern
- die Myokardprotektion durch spezielle kardioplege Lösungen

Nach Beschreibung der Art und Bedeutung ischämiebedingter Veränderungen des Herzens nach induziertem Stillstand werden die einzelnen myokardprotektiven Verfahren in ihren verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten und Modifikationen besprochen.

Der ischämische Herzstillstand ist zwar einfach herbeizuführen, hat aber den großen Nachteil einer außerordentlichen zeitlichen Begrenztheit. Durch Kombination mit lokaler bzw. Perfusionshypothermie wird die Ischämietoleranz verlängert, so daß dieses Verfahren auch heute noch für kleinere Eingriffe (ASD, kleiner VSD) seine Berechtigung hat.
Der Hypothermie des Herzens kommt bei praktisch allen myokardprotektiven Verfahren eine große Bedeutung zu. Ausschlaggebend dabei ist die Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Besonders wichtig ist eine rasche und gleichmäßige Abkühlung des Herzens, die am sichersten durch Perfusion mit einer kalten Flüssigkeit erreicht wird.

Hierfür können Blut, Blut mit Kaliumzusatz oder spezielle kardioplege, zellfreie Lösungen verwendet werden. Die Hypothermie durch Eisumschichtung des Herzens ist wegen der nachgewiesenen subepikardialen Erfrierungsschäden heute weitgehend verlassen.
Der Herzstillstand durch induziertes Kammerflimmern bei erhaltener Koronarperfusion ist mit vielen Nachteilen behaftet. Durch die fortlaufenden unregelmäßigen Muskelkontraktionen übersteigt der Sauerstoffbedarf des flimmernden den des stillgelegten Herzens. Besonders in hypertrophierten Ventrikeln führen Verteilungsstörungen zu unzureichender Perfusion der subendokardialen Muskelschichten, so daß vor allem in diesem Bereich ischämische Schäden auftreten. Kombination des induzierten Kammerflimmerns mit Hypothermie führt zu einer besseren Myokardprotektion, da Hypothermie die Intensität der Flimmerbewegung vermindert und so bei vermindertem O_2-Verbrauch zu besseren Perfusionsverhältnissen führt. Deshalb sollte induziertes Kammerflimmern ausnahmsweise nur kurzfristig in bestimmten Situationen und in Kombination mit Hypothermie angewendet werden.

Die Entwicklung spezieller kardiopleger Lösungen wird von den ersten Untersuchungen (MELROSE) bis zu den heute klinisch angewandten Verfahren aufgezeigt. Vier unterschiedliche Verfahren werden hier gegenübergestellt:

- die durch hohe Kaliumkonzentrationen charakterisierten Lösungen einschließlich der kalten Blut-Kardioplegie unter Zusatz von Kalium
- die ST. THOMAS - Lösung
- die BRETSCHNEIDER - Kardioplegie durch extrazellulären Natrium- und Calciumentzug
- die von KIRSCH entwickelte Magnsiumaspartat-Procain - Kardioplegie

Die Vorteile der Kalium-Kardioplegie liegen in der relativ einfachen Anwendungsweise und der raschen Induktion eines vollständigen Herzstillstandes. Darüberhinaus bietet die verdünnte Kaltblut-Kardioplegie unter Zusatz von Kalium den Vorteil, daß das Myokard während der initialen kardioplegen Koronarperfusion ausreichend unter physiologischen Bedingungen mit Sauerstoff versorgt wird. Bei Verwendung zellfreier Lösungen dagegen werden die Probleme der Kaltblutperfusion (Viskositätssteigerung, Sludge-Bildung) vermieden; der O_2-Gehalt der Lösungen ist für diese Perfusionsphase ausreichend, so daß die eigentliche Ischämie erst nach Abschluß der initialen Perfusionsphase beginnt.
Ein abschließendes Urteil über die optimale Zusammensetzung einer kardioplegen Lösung kann z.Z. noch nicht abgegeben werden. Nach Untersuchungen am isolierten Rattenherzen ergibt sich eine Überlegenheit der ST. THOMAS - Lösung gegenüber den Lösungen von BRETSCHNEIDER und KIRSCH (JYNGE). Andere tierexperimentelle Untersuchungen am Hund (KNOLL, HÜGEL, PREUSSE) konnten eine bessere Myokardprotektion durch die BRETSCHNEIDER - Kardioplegie nachweisen. Trotz der ungünstigeren Resultate in diesen Versuchen wurden mit der KIRSCH - Kardioplegie - insbesondere mit dem hypothermen, kardioplegischen Perfusionsverfahren - gute klinische Ergebnisse erzielt (BLEESE).
Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die klinischen Anwendungsweisen dieser Lösungen (Temperatur, Applikationsart und -menge) sehr verschieden sind; allen gemeinsam ist der protektive Effekt der Hypothermie, der bezogen auf die Güte des Kardioplegie-Verfahrens unterschiedlich zu gewichten ist.
Bei relativ kurzer Ischämietoleranz-Zeit ist der "Hypothermie-Effekt" bedeutsamer als bei sehr großer Ischämietoleranz.

Ein allgemeingültiges Qualitätsurteil kann zu den einzelnen myokardprotektiven Verfahren durch spezielle kardioplege

Lösungen noch nicht abgegeben werden. In jedem Fall ist jedoch eine rasche Herbeiführung eines vollständigen Herzstillstandes sowie eine ausreichende, gleichmäßige und vor allem anhaltende Abkühlung des Herzens von entscheidender Bedeutung.

Nach Anwendung der verschiedenen Myokardprotektionsverfahren unter Verwendung hypothermer, kardiopleger kristalliner Lösungen oder verdünnten Blutes wurden von praktisch allen Operationsgruppen in der Welt deutlich verbesserte klinische Resultate nach Herzoperationen mitgeteilt.

Hinzu kommt als ein wesentlicher Gesichtspunkt, daß ganz allgemein das Interesse und Bewußtsein aller Beteiligten (Chirurgen, Kardiologen, Anästhesisten, Kardiotechniker) auf die theoretische Notwendigkeit und praktischen Möglichkeiten einer optimalen Myokardprotektion in den letzten Jahren konzentriert werden konnte.

7. Literaturverzeichnis

Adams, P.X., J.N. Cunningham, J. Brazier, M. Pappis, N. Trehan, F.C. Spencer: Technique and experience using potassium cardioplegia during myocardial revascularization for preinfarction angina.
Surgery 83 12 - 19 (1978)

Althaus, U., A. Senn: Clinical experience with the Bretschneider cardioplegia in aortic valve replacement.
J. Cardiovasc. Surg. 12 463 - 468 (1972)

Archie, J.P.: Mechanical determinants of myocardial blood flow and its distribution.
Ann. Thorac. Surg. 20 39 - 45 (1975)

Arnold, G., W. Lochner: Die Temperaturabhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs stillgelegter, künstlich perfundierter Warmblüterherzen zwischen 34° und 4° C.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 284 169 - 175 (1965)

Austen, W.G., J.J. Greenberg, P.C. Picinini: Myocardial function and contractile force protected by glucose loading of the heart during anoxia.
Surgery 57 839 - 845 (1961)

Baird, R.J., F. Dutka, M. O'Kumori, A. de la Roche, M.M. Goldbach, T.J. Hill, D.C. MacGregor: Surgical aspects of myocardial blood flow and myocardial pressure.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69 17 - 29 (1975)

Baird, R.J.: Ventricular fibrillation. In: Myocardial preservation, Open discussion.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 1023 - 1029 (1975)

Barner, H.B., J.W. Standeven, M. Jellinek, L.J. Menz, J.W.Hahn: Topical cardiac hypothermia for myocardial preservation.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 856 - 867 (1977)

Behrendt, D.M., K.E. Jochim: Effect of temperature of cardioplegic solution.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 76 353 - 357 (1978)

Beierholm. E.A., R.E. Grantham, D.D. O'Keefe, M.B. Laver, W.M. Daggert: Effects of acid-base changes, hypoxia and catecholamines on ventricular performance.
Am. J. Physiol. 228 1555 - 1561 (1975)

Bentall, H.H.: Protection of myocardium during surgery.
J. Cardiovasc. Surg. 16 228 - 231 (1975)

Bercot, M., A. Deloche, A. Piwnica, A. Carpentier, C. Dubost: Selective cardiac hypothermia versus coronary perfusion. J. Cardiovasc. Surg. 16 232 - 240 (1975)

Bircks, W., K.G. Pulver: Erfahrungswerte der Tolerabilität und der notwendigen Dauer der Koronarischämie in der Kardiochirurgie. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 319 697 - 701 (1967)

Bircks, W.: Chirurgie des Herzens. In: Spezielle Chirurgie für die Praxis Bd. I,2 Hrsg. F. Baumgartel, K. Kremer, H.W. Schreiber Thieme, Stuttgart 1975

Bleese, N., V. Döring, P. Kalmár, W. Lierse, H. Pokar, W. Steiner, G. Rodewald: Klinische Ergebnisse nach hypothermer kardioplegischer Koronarperfusion. 5. Jahrestag. d. Dtsch. Ges. f. Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Bad Nauheim, 19. - 21.2. 1976 a

Bleese, N., V. Döring, G. Gercken, P. Kalmár, W. Lierse, H. Pokar, M.J. Polonius, D. Steiner, G. Rodewald: Langzeitherzstillstand durch kardioplegische Koronarperfusion. Thoraxchirurgie 24 468 - 475 (1976) b

Bleese, N., V. Döring, P. Kalmár, H. Pokar, M.J. Polonius, D. Steiner, G. Rodewald: Intrapoerative myocardial protection by cardioplegia in hypothermia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75 405 - 413 (1978) a

Bleese, N., V. Döring: Kardioplegische Koronarperfusion: Ein neues Verfahren zur intraoperativen Myokardprotektion in der Herzchirurgie. Wissenschaftliche Informationen, Anästhesie 4 179 - 206 (1978) b

Bleese, N., V. Döring, P. Kalmár, H.J. Krebber, H. Pokar, G. Rodewald: Clinical application of cardioplegia in aortic cross-clamping periods longer than 150 minutes. Thorac. Cardiovasc. Surgeon 27 390 - 392 (1979)

Braimbridge, M.V., S. Darracott, A.J. Clement, L. Bitensky, J. Chayen: Myocardial deterioration during aortic valve replacement assessed by cellular biological tests. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66 241 - 246 (1973)

Braimbridge, M.V., J. Chayen, L. Bitensky, D.J. Hearse, P. Jynge, S. Cancovič-Darracott: Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion? J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 74 900 - 906 (1977)

Brazier, J.R., N. Cooper, D.H. McConnel, G.D. Buckberg: Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass III. Effects of temperature, time and perfusion pressure in fibrillating hearts. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 102 - 109 (1977)

Bretschneider, H.J.: Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie. Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 30 11 - 34 (1964)

Bretschneider, H.J.: Rundgespräch anläßlich der 84. Tagung d. Dtsch. Ges. f. Chir. v. 29.3. - 1.4. 1967 Langenbecks Arch. Klin. Chir. 319 674 - 688 (1967)

Bretschneider, H.J., G. Hübner, D. Knoll, B. Löhr, H. Nordbeck, P.G. Spiekermann: Myocardial tolerance and resistance to Ischemia: Physiological and biochemical basis. J. Cardiovasc. Surg. 16 241 - 260 (1975) a

Bretschneider, H.J., C.J. Preusse, H. Kahles, H. Nordbeck, P.G. Spiekermann: Further improvements in artificial cardiac arrest with subsequent anaerobiosis by combination of various parameters. Pflügers Arch. 359 (Suppl.) R 13 (1975) b

Brody, W.R., A. Reitz: Topical hypothermic protection of the myocardium. Ann. Thorac. Surg. 20 66 - 71 (1975) a

Brody, W.R., B.A. Reitz, M.J. Andrews, W.C. Roberts, L.L. Michaelis: Long-term morphologic and hemodynamic evaluation of the left ventricle after cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 1073 -1087 (1975) b

Buckberg, G.D., B. Towers, D.E. Paglia, D.G. Mulder, J.V. Maloney: Subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64 669 - 684 (1972)

Buckberg, G.D., C.E. Hottenrott: Ventricular fibrillation. Ann. Thorac. Surg. 20 76 - 85 (1975) a

Buckberg, G.D., G.N. Olinger, D.G. Mulder, J.V. Maloney: Depressed postoperative cardiac performance. Prevention by adaequate myocardial protection during cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 974 - 988 (1975) b

Buckberg, G.D., J.R. Brazier, R.L. Nelson, S.M. Goldstein, D.H. McConnel, N. Cooper: Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass I. The adaequately perfused beating, fibrillating and arrested heart.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 87 - 94 (1977)

Busuttil, R.W., W.J. George, R.L. Hewitt: Protective effect of methylprednisolone on the heart during ischemia.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 955 - 965 (1975)

Cancović-Darracott, S., M.V. Braimbridge, B.T. Williams, L. Bitensky, J. Chayen: Myocardial preservation during aortic valve surgery.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 699 - 706 (1977)

Ciardullo, R.C., H.V. Schaff, J.T. Flaherty, V.L. Gott: Myocardial ischemia during cardiopulmonary bypass. The hazards of ventricular fibrillation in presence of critical coronary stenosis.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 746 - 757 (1977)

Clark, R.E., T.B. Ferguson, P.N. West, R.C. Shuchleib, P.D. Henry: Pharmacological preservation of the ischemic heart.
Ann. Thorac. Surg. 24 307 - 314 (1977)

Cooley, D.A.: Anoxic arrest. In: Myocardial preservation, Open discussion.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 1024 - 1029 (1975)

Cooper, N., J.R. Brazier, D.H. McConnel, G.D. Buckberg: Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass IV. Topical atrial hypothermia in normothermic beating hearts.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 195 - 200 (1977)

Cunningham, J.N., P.X. Adams, E.A. Knopp, F.G. Baumann, S.L. Snively, R.I. Gross, I.M. Nathan, F.C. Spencer: Preservation of ATP, ultrastructure, and ventricular function after aortic cross-clamping and reperfusion.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 78 708 - 720 (1979)

Dienstknecht, W.H.G.: Selektive Koronarperfusion. Untersuchungen zur Perfusionsgröße beider Koronararterien bei erworbenen Aortenklappenfehlern.
Med. Dissertation Düsseldorf 1974

Döring, V., N. Bleese, G. Gercken, P. Kalmár, W. Lierse, H. Pokar, G. Rodewald: Stoffwechsel und elektronenmikroskopische Feinstruktur Magnesiumaspartat-Procain-stillgelegter Menschen- und Kaninchenherzen.
Thoraxchirurgie 23 309 - 313 (1975)

Döring, V., H.G. Baumgarten, N. Bleese, P. Kalmár, H. Pokar, G. Gercken: Metabolism and structure of the Magnesium-Aspartate-procaine-arrested ischemic heart of rabbit and man.
Basic. Res. Cardiol. 71 119 - 132 (1976)

Döring, V., N. Bleese, W. Lierse, H. Pokar: Biochemische und morphologische Untersuchungen am menschlichen Herzen in Kardioplegie und tiefer Myokardhypothermie.
Thoraxchirurgie 26 449 - 457 (1978)

Draper, M.H., S. Weidmann: Cardiac resting and action potentials recorded with an intracellular electrode.
J. Physiol. (Lond.) 115 74 - 94 (1951)

Elert, O., S.O. Thees: Kontrollierte isolierte Koronarperfusion ohne Pumpen.
Thoraxchirurgie 22 569 - 570 (1974)

Elert, O., F. Tschirkov, P. Satter: Die Wirkung des ischämischen und kardioplegischen Herzstillstandes auf den Myokardstoffwechsel bei gesunden und minderdurchbluteten Herzen.
Thoraxchirurgie 23 318 - 320 (1975)

Elert, O., U. Ottermann: Cardioplegic hemoglobin perfusion: A method of providing optimal myocardial protection.
Thorac. Cardiovasc. Surgeon 27 245 - 247 (1979)

Ellis, R.J., W. Pryor, P. Ebert: Advantages of potassium cardioplegia and perfusion hypothermia in left ventricular hypertrophy.
Ann. Thorac. Surg. 24 299 - 306 (1977)

Engelmann, R.M., G. Baumann, A.D. Boyd, F. Kaplan: Myocardial injury associated with potassium arrest.
Ann. Thorac. Surg.22 557 - 571 (1976)a

Engelmann, R.M., R. Chandra, F.G. Baumann, R.A. Goldmann: Myocardial reperfusion, a cause of ischemic injury during cardiopulmonary bypass.
Surgery 80 266 - 276 (1976) b

Fenchel,G., W. Seybold-Epting, Ch. Huth, H.E. Hoffmeister, R. Stunkat, W. Heller: ATP- und Laktatgehalt des menschlichen Papillarmuskels bei teifer Körperhypothermie und Injektionskardioplegie mit Magnesium-Aspartat-Procain. Thoraxchirurgie 26 442 - 448 (1978)

Ferrans, V.J.: Morphological methods for evaluation of myocardial protection. Ann. Thorac. Surg. 20 11 - 20 (1975)

Fischer, V.W., H.B. Barner: Ultrastructural integrity of human ventricular myocardium following cardioplegic arrest. Ann. Thorac. Surg. 27 50 - 54 (1979)

Fisk, R.L., E.T. Gelfand, J.C. Callaghan: Hypothermic coronary perfusion for intraoperative cardioplegia. Ann. Thorac. Surg. 23 58 - 61 (1977) a

Fisk, R.L.: Diskussionsbeitrag zu Roe et al. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 366 - 374 (1977) b

Fleckenstein, A.: Physiologie und Pathophysiologie des Myokardstoffwechsels im Zusammenspiel mit den bioelektrischen und mechanischen Fundamentalprozessen. In: Das Herz des Menschen, Bd. I Thieme, Stuttgart 1963

Follette, D.M., D.G. Mulder, J.V. Maloney, G.D. Buckberg: Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 76 604 - 619 (1978)

Franz, C., U. Bovenkamp, H. Hirche, W. Hügel, B. Maetzig, E. Schuhmacher: Elektrolytuntersuchungen und Säure-Basen-Verhalten nach unterschiedlich kardiochirurgisch induzierten Herzstillstandsformen im Tierexperiment. Thoraxchirurgie 26/I 31 (1978) a

Franz, C., U. Bovenkamp, H. Hirche, W. Hügel, B. Maetzig, E. Schuhmacher: Die Herzmuskelbelastung unterschiedlicher kardiochirurgisch induzierter Herzstillstandsformen, gemessen am myokardialen Kaliumverlust und Säure-Basen-Verhalten im Tierexperiment. Thoraxchirurgie 26 194 - 200 (1978) b

Frenzel, H.: Persönliche Mitteilungen (1980)

Gay, W.A., P.A. Ebert: Functional, metabolic and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. Surgery 74 284 - 289 (1973)

Gay, W.A.: Potassium-induced cardioplegia. Ann. Thorac. Surg. 20 95 - 100 (1975) a

Gay, W.A.: Diskussionsbeitrag zu Tyers et al.
Surgery 78 45 - 53 (1975) b

Gay, W.A.: Diskussionsbeitrag zu Molina et al.
Surgery 81 619 - 626 (1977)

Gedigk, P., Totović, V.: Zell- und Gewebsschäden In: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
Berlin Heidelber New York 1975

Gercken, G.: Störungen des Herzstoffwechsels durch Anoxie, Substratmangel und Hemmstoffe In: Forum cardiologicum 13, Struktur und Stoffwechsel des ischämischen und hypoxischen Myokards.
Freiburg 1970

Green, G.F., S. Bernstein, E.H. Reppert: The length of the left coronary artery.
Surgery 62 1021 - 1024 (1967)

Griepp, R.B., E.B. Stinson, N.E. Shumway: Profound local hypothermia for myocardial protection during open-heart surgery.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66 731 - 741 (1973)

Griepp, R.B., E.B. Stinson, P.E. Oyer, J.P. Copeland, N.E. Shumway: The superiority of aortic cross-clamping with profound local hypothermia for myocardial protection during aorto-coronary bypass grafting.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 995 - 1009 (1975)

Grover, F.L., J.G. Fewel, J.J. Ghidoni, J.B. Norton, K.V. Arom, J.K. Trinkle: Effects of ventricular fibrillation on coronary blood flow and myocardial metabolism.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 616 - 624 (1977)

Hahn, Ch., F. Simonet: Resistance and tolerance of the myocardium to ischemia.
J. Cardiovasc. Surg. 16 265 - 267 (1975)

Hearse, D.J., D.A. Stewart, E.B. Chain: Recovery from cardiac bypass and elective cardiac arrest.
Circ. Res. 35 448 - 457 (1974)

Hearse, D.J., D.A. Stewart, M.V. Braimbridge: Hypothermic arrest and potassium arrest.
Circ. Res. 36 481 - 489 (1975)

Hearse, D.J., D.A. Stewart, M.V. Braimbridge: Cellular protection during myocardial ischemia. The developement and characterization of a procedure for induction of reversible ischemic arrest.
Circulation 54 193 - 202 (1976)

Helmsworth, J.A., S. Kaplan, L.C. Clark, A.J. McAdams, E.C. Mathews, F.K. Edwards: Myocardial injury associated with asystole induced with potassium citrate.
Ann. Surg. 149 200 - 206 (1959)

Hewitt, R.L., D.M. Lolley, G.A. Adrouny, T. Drapanas: Protective effect of myocardial glykogen on cardiac function during anoxia.
Surgery 73 444 - 453 (1973)

Hickey, C.A.: Prevention of intraoperative myocardial injury by pretreatment with pharmacological agents.
Ann. Thorac. Surg. 20 101 - 105 (1975)

Hoffmeister, H.E.: Stoffwechseluntersuchungen am menschlichen Herzen bei intermittierender Koronarperfusion.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 319 336 - 341 (1967)

Holland, C.E., R.E. Olson: Prevention by hypothermia of paradoxical calcium necrosis in cardiac muscle.
J. Moll. Cell. Cardiol. 7 917 - 928 (1975)

Hottenrott, C.E., B. Towers, H.J. Kurkiji, J.V. Maloney, G.D. Buckberg: The hazard of ventricular fibrillation of hypertrophied ventricles during cardiopulmonary bypass.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66 742 - 753 (1973)

Hottenrott, C.E., J.V. Maloney, G.D. Buckberg: Studies of the effcts of ventricular fibrillation on the adaequacy of regional myocardial flow I. Electrical vs. spontaneous fibrillation.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68 615 - 625 (1974)

Hottenrott, C.E., G.D. Buckberg: Studies of the effects of ventricular fibrillation on the adaequacy of regional myocardial flow II. Effects of ventricular distention.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68 626 - 633 (1974)

Hottenrott, C.E., J.V. Maloney, G.D. Buckberg: Studies of the effects of ventricular fibrillation on the adaequacy of regional myocardial flow III. Mechanisms of ischemia.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68 634 - 645 (1974)

Hügel, W., U. Uekermann, C. Franz, W. Isselhard, B. Schorn, H. Hirche, H. Lübbing, H. Dalichau: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kontraktilität des Myokards bei verschiedenen Formen des kardioplegisch induzierten Herzstillstandes.
Thoraxchirurgie 26 201 - 204 (1978)

Hügel, W.: Hämodynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels nach verschiedenen Methoden des induzierten Herzstillstandes Med. Habilitationsschrift Köln 1979

Isom, O.W., N.D. Kutin, E.A. Falk, F.C. Spencer: Patterns of myocardial metabolism during cardiopulmonary bypass and coronary perfusion.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66 705 - 721 (1973)

Isselhard, W.: Maßnahmen zur Verbesserung der Erholung des Herzens nach Anaerobiose.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 319 665 - 672 (1967)

Isselhard, W., K.L. Lauterjung, J. Witte, O. Giersberg, T. Ban, E. Heugel: Myokardstoffwechsel nach lokalem Durchblutungsstopp.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. Suppl. Chir. Forum 289 - 291 (1972)

Iyengar, S.R.K., S. Ramchand, E.J.P. Charette, C.K.S. Iyengar, R.B. Lynn: Anoxic cardiac arrest: An experimental and clinical study of its effects.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66 722 - 730 (1973)

Iyengar, S.R.K., E.J.P. Charette, C.K.S. Iyengar, S. Wasan: Myocardial glykogen in prevention of perioperative ischemic injury of the heart.
J. Cand. Surg. 19 246 - 251 (1976)

Jowett, A.W.: Lymphatic drainage of the left ventricle in the dog.
Brit. J. Surg. 58 308 (1971)

Jynge, P., D.J. Hearse, M.V. Braimbridge: Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. A possible hazard with Ca^{++}-free infusates.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 848 - 855 (1977)

Kalmár, P., N. Bleese, V. Döring, G. Gercken, U. Kirsch, W. Lierse, H. Pokar: Induced ischemic arrest. Clinical and experimental results with Magnesium-Aspartate-Procain solution (Cardioplegin®).
J. Cardiovasc. Surg. 16 470 - 475 (1975)

Kalmár, P., J. Manske, V. Tilsner, R. Akrami: Das Verhalten der LDH und ihrer Isoenzyme nach Herzoperationen.
Thoraxchirurgie 26 306 - 310 (1978)

Kirklin, J.W., E. Blackstone: Persönliche Mitteilungen (1977)

Kirsch, U., G. Rodewald, P. Kalmár: Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open heart surgery.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63 121 - 130 (1972)

Knoll, D., Ch. Fuchs, J.W. Gethmann, G. Hübner, B. Löhr, P.G. Spiekermann, H.J. Bretschneider: Energiereiche Phosphate im Herzmuskel und intramyokardialer pH-Wert bei einigen klinisch angewandten Formen der Kardioplegie. Langenbecks Arch. Klin. Chir. Suppl. Chir. Forum 285 - 287 (1972)

Knoll, D., P.G. Kirchhoff, H. Nordbeck, L. Orellano, J. Radke, D. Regensburger, J. Schaper, H. Schlemminger, H.J. Bretschneider, P.G. Spiekermann: Vergleichende Untersuchungen zur Ischämietoleranz des isolierten menschlichen und tierischen Myokards bei verschiedenen Formen des künstlichen Herzstillstandes. Thoraxchirurgie 23 313 - 317 (1975)

Körfer, R., Pulsatile und nicht pulsatile Koronarperfusion am flimmernden Herzen. Ein Beitrag zur Myokardprotektion. Med. Habilitationsschrift Düsseldorf 1979

Krause, B.L., J. Wakefield, A.B. McMillan, A.H. Brown: Protection of the ischemic myocardium by glucose-insulin-potassium infusion assessed by ventricular function and electron microscopy. J. Cardiovasc. Surg. 19 421 - 432 (1978)

Kreuzer, H., B. Boestroem, U. Gleichmann, B. Löhr: Das Verhalten der Myokardtemperaturen während der extrakorporalen Zirkulation bei verschiedenen Formen des Kältestillstandes. Thoraxchirurgie 10 435 - 446 (1963)

Krian, A., W. Bircks, H.D. Schulte: Zur Aussagekraft postoperativer Serum-Enzym-Bestimmungen nach kardiochirurgischen Eingriffen. Thoraxchirurgie 26 325 - 330 (1978)

Krug, A., H. Buchheit: Das Verhalten der Wasserstoffionenkonzentration im Herzmuskel und Änderungen der CPK und GOT im Serum nach permanentem und temporärem Koronararterienverschluß. Langenbecks Arch. Klin. Chir. Suppl. Chir. Forum 293 - 295 (1972)

Kübler, W., N. Hähn, C.J. Reidemeister, P.G. Spiekermann: Ruhigstellung des ischämischen Myokards durch extrazellulären Natriumentzug und Novocaingabe als Methode zur Verlängerung der Überlebens- und Wiederbelebenszeit des Herzens. Pflügers Arch ges. Physiol. 281 53 (1964)

Kübler, W.: Nutzbare Ischämiedauer des Herzens in Abhängigkeit von der energetischen Ausgangslage des Myokards, der Kardioplegieform und der Temperatur.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 319 648 - 660 (1967)

Laks, H., H.B. Barner, J.W. Standeven, J.W. Hahn, M. Jellinek, L.J. Menz: Myocardial protection by intermittent perfusion with cardioplegic solution vs. intermittent coronary perfusion with cold blood.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 78 158 - 172 (1978)

Laks, H., H.B. Barner, G. Kaiser: Cold blood cardioplegia.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 77 319 - 322 (1979)

Lamberti, J.J., L.W. Cohn, H. Laks, N.J. Braunwald, J.J. Collins: Local cardiac hypothermia for myocardial protection during correction of congenital heart desease.
Ann. Thorac. Surg. 20 446 - 455 (1975)

Levitsky, S., H. Feinberg: Biochemical changes of ischemia.
Ann. Thorac. Surg. 20 21 - 29 (1975) a

Levitsky, S., H. Feinberg: Protection of the myocardium with high-energy soutions.
Ann. Thorac. Surg. 20 86 - 90 (1975) b

Levitsky, S.: Intracoronary perfusates for myocardial protection.
Ann. Thorac. Surg. 24 297 - 298 (1977) a

Levitsky, S., R.N. Wright, K.S. Rao, C. Holland, K. Roper, R. Engelmann, H. Feinberg: Does intermittent coronary perfusion offer greater myocardial protection than continuous aortic cross-clamping?
Surgery 82 51 - 59 (1977) b

Löhr, B.: Induzierter Herzstillstand bei intrakardialen Eingriffen mit künstlichem Kreislauf.
Thoraxchirurgie 7 123 - 130 (1959)

Löhr, B., H. Meessen, R. Poche: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Hund bei experimentellem Herzstillstand durch Kaliumzitrat und Anoxie.
Arch. Kreisl. Forsch. 33 108 - 137 (1960)

Lynen, F.: Herzstillstand durch die isolierte Organunterkühlung mit Kochsalzeisschnee.
Med. Dissertation Düsseldorf 1963

MacGregor, D.C., V.S. Metha, F.N. Metni, M. Krajicek, J. Kryspin, C.C. Botz, A.S. Trimble: Normothermic anoxic arrest of the heart: Is there a means of estimating the safe period?
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64 833 - 839 (1972)

Maloney, J.V., R.L. Nelson: Myocardial preservation during cardiopulmonary bypass - An Overview.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 1040 - 1050 (1975)

McConnell, D.H., J.R. Brazier, N. Cooper, G.D. Buckberg: Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass II. Ischemia during moderate hypothermia in continuously perfused, beating hearts.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 95 - 101 (1977)

McGoon, D.C.: Coronary perfusion In: Myocardial preservation, Open discussion.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 1024 - 1029 (1975)

Meessen, H.: Strukturelle Veränderungen bei Herzstillstand und Herzstillegung.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 30 34 - 37 (1964)

Melrose, D.G., B. Dreyer, H.H. Bentall, J.B.E. Baker: Elective cardiac arrest.
Lancet 2 21 - 22 (1955)

Meyer, J., G.J. Reul, F.M. Sandiford, D.C. Wukasch, J.C. Norman, G.L. Hallmann, D.A. Cooley: The value of moderate hypothermia during anoxic cardiac arrest for coronary artery surgery.
J. Cardiovasc. Surg. 16 465 - 469 (1975)

Michaelis, L.L.: Introduction to the symposium on intraoperative myocardial protection.
Ann. Thorac. Surg. 20 3 - 6 (1975) a

Michaelis, L.L.: Coronary artery perfusion.
Ann. Thorac. Surg. 20 72 - 75 (1975) b

Molina, J.E., W. Feiber, A. Sisk, T. Polen, B. Collins: Cardioplegia without fibrillation or defibrillation in cardiac surgery.
Surgery 81 619 - 626 (1977)

Monroe, G., G. French: Ventricular pressure-volume relationships and oxygen consumption in fibrillation and arrest.
Circ. Res. 8 260 - 266 (1960)

Mulch, J., W. Schaper, P. Walter, F.W. Hehrlein: Mitochondriale Reaktionen bei induzierter Ischämie des Herzens. Thoraxchirurgie 22 571 - 574 (1974)

Mundth, E.D., P. Goel, R.J. Morgan, M.T. McErony, W.G. Austen: Effect of potassium cardioplegia and hypothermia on left ventricular function in hypertrophied and non hypertrophied hearts. Surg. Forum 26 257 - 258 (1975)

Najafi, H., D. Henson, W.S. Dye, H. Javid, F.A. Hunter, R. Callaghan, O.C. Julian: Left ventricular hemorrhagic necrosis. Ann. Thorac. Surg. 7 550 - 561 (1969)

Nelson, R.L., K.H. Fex, D. Follette, J.J. Livesay, E.C. DeLand, J.V. Maloney, G.D. Buckberg: Intermittent infusion of cardioplegic solution during aortic cross-clamping. Surg. Forum 27 241 - 243 (1976)

Nelson, R.L., S.M. Goldstein, D.H. McConnell, J.V. Maloney, G.D. Buckberg: Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. V. Profound topical hypothermia during ischemia in arrested hearts. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 201 - 207 (1977)

Nordbeck, H., H.J. Bretschneider, C. Fuchs, D. Knoll, F. Kohl, K. Sakai, P.G. Spiekermann, K. Stapenhorst: Methode und Ergebnisse einer neuen Form des künstlichen Herzstillstandes im Tierversuch und unter klinischen Bedingungen. Thoraxchirurgie 22 582 - 587 (1974)

Paulussen, F., G. Hübner, D. Grebe, H.J. Bretschneider: Die Feinstruktur des Herzmuskels während einer Ischämie mit Senkung des Energiebedarfes durch spezielle Kardioplegie. Klin. Wschr. 46 165 - 171 (1968)

Poche, R., H.G. Ohm: Lichtmikroskopische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Menschen nach induziertem Herzstillstand. Arch. Kreisl. Forsch. 41 85 - 135 (1963)

Preusse, C.J., H.J. Bretschneider, H. Kahles, H. Nordbeck, P.G. Spiekermann: Use of myocardial extracellular space for prolongation of ischemic tolerance of the heart by variation of myocardial permeability and extracellular buffer capacity. Pflügers Arch. 365 (Suppl) R 3 (1976)

Preusse, C.J., M.M. Gebhard, H.J. Bretschneider: Koronarvenöse Elektrolyt-, Säure-Basen-, Laktat- und Enzymanalysen bei Reperfusion nach zweistündiger Ischämie unter Myokardprotektion.
50. Tagung der Dtsch. Physiolog. Gesellschaft in Göttingen vom 4. - 6.10. 1978 a

Preusse, C.J., M.M. Gebhard, H.J. Bretschneider: Coronary-venous analyses of electrolytes, acid-base-status, lactate and enzymes during reperfusion after two-hour-ischemia under myocardial protection.
Pflügers Arch. 377 (Suppl.) R 6 (1978) b

Preusse, C.J., H.J. Bretschneider, M.M. Gebhard: Comparison of cardioplegic methods of Kirklin, Bretschneider, and St. Thomas' Hospital by means of biochemical and functional analyses during the postischemic aerobic recovery period.
Kardioplegie-Symposium Köln, Oktober 1979

Pulver, K.G.: Klinische Erfahrungen mit verschiedenen Methoden zur künstlichen Kardioplegie für Operationen am offenen Herzen oder an den großen Gefäßen.
Westdeutscher Verlag, Köln 1968

Pulver, K.G., P. Satter: Extrakorporale Zirkulation In: Chirurgische Operationslehre Bd. III,2 Hrsg. E. Derra, P. Huber, W. Schmitt
Ambrosius Barth, Leipzig, 1976

Rao, K.S., S. Levitsky, C. Holland, H. Feinberg, W. Failkowski, F. Merchant: Does potassium-induced cardiac arrest protect the myocardium during aortic cross-clamping?
Surg. Forum 27 262 - 264 (1976)

Regensburger, D., K. Hellberg, D. Knoll, W. Ruschewski, H.D. Schenk, H. Sonntag, R. de Vivie, V. Donath: Koronardurchblutung und myokardialer Sauerstoffverbrauch nach künstlichem Herzstillstand.
Thoraxchirurgie 23 306 - 308 (1975)

Reidemeister, J.C., H. Gehl, P.G. Spiekermann, L.E. Orellano: Natrium- und Calciumentzug und Novocaingabe im Überlebensversuch am Hund.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 313 1043 - 1049 (1965)

Reidemeister, C.J., G. Heberer, H. Gehl, J.P. Thiele: Klinische Ergebnisse mit der Kardioplegie durch extrazellulären Natrium- und Calciumentzug und Procaingabe.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 319 701 - 707 (1967)

Reidemeister, J.C.: Erholung des Myokards nach Herzstillstand durch extrazellulären Natrium- und Calciumentzug und Procaingabe. Tierexperimentelle Befunde und erste klinische Erfahrungen.
Med. Habilitationsschrift Köln 1970

Reidemeister, J.C., G. Schramm, H. Gehl, G. Heberer: Klinische Erfahrungen mit der Kardioplegie nach Bretschneider.
Thoraxchirurgie 19 104 - 115 (1971)

Reis, R.L., L.H. Cohn, A.G. Morrow: Effects of induced ventricular fibrillation on ventricular performance and cardiac metabolism.
Circulation 36 (Suppl.I) 234 - 240 (1967)

Reitz, B.A.: Laboratory evaluation of intraoperative protection.
Ann. Thorac. Surg. 20 7 - 10 (1975)

Reul, G.: Diskussionsbeitrag zu MacGregor et al.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64 833 - 839 (1972)

Reul,G., A. Romagnoli, F.M. Sandiford, D.C. Wukasch, D.A. Cooley: Protective effect of propranolol on the hypertrophied heart during cardiopulmonary bypass.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68 283 -291 (1974)

Riahi, M., R.J. Schlosser, L.A. Tomatis: A simple technique and device to provide a bloodless operative field in coronary artery surgery without cross-clamping the aorta.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66 975 - 978 (1973)

Robicsek, F.: Diskussionsbeitrag zu Griepp et al.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66 731 - 741 (1973)

Roe, B.B., J.C. Hutchison, N.H. Fishman, D.J. Ullyot, D.C. Smith: Myocardial protection with cold, ischemic, potassium-induced cardioplegia.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 366 - 374 (1977)

Rosenfeldt, F.L., D.A. Watson: Local hypothermia: Experimental comparison of Shumway's technique and perfusion cooling.
Ann. Thorac. Surg. 27 17 - 23 (1979)

Schachner, A., G. Schimert, T.Z. Lajos, A.H. Lee, M. Montes, A. Chaudry, P. Schaefer, A. Vladutin, J.H. Siegel: Selective intracavitary and coronary hypothermic cardioplegia for myocardial preservation: A new technique.
Arch. Surg. 111 1197 - 1209 (1976)

Schachner, A., G. Schimert, T.Z. Lajos, A.B. Lee, J.H. Siegel: Selective intracavitary and coronary profound hypothermic cardioplegia for myocardial preservation. Ann. Thorac. Surg. 23 154 - 155 (1977)

Schaff, H.V., J.T. Flaherty, R. Domboff, J.S. Donahoo, R.A. Goldmann, V.L. Gott: Relationship between changes in myocardial carbon dioxide tension during ischemic arrest and postarrest ventricular function. Am. J. Cardiol. 39 267 (1977)

Schaper, W., J. Schaper, J. Palmowski, U. Thiedemann, F. Hehrlein: Ischemia-tolerance following cardioplegic arrest in human patients and in experimental animals. J. Cardiovasc. Surg. 16 268 - 277 (1975)

Schulte, H.D., W. Bircks, J.A. Herzer, K. Kabelitz, A. Krian: Allgemeine Hypothermie und Koronarperfusion als Myokardprotektion beim Aortenklappenersatz. Vortrag anläßlich des Symposiums über intraoperative Myokardprotektion Hamburg, 30. 5. 1975 a

Schulte, H.D., E. Derra, J.A. Herzer, A. Krian, W. Bircks: Ischemic tolerance of the human heart during extracorporeal circulation: Clinical experience. J. Cardiovasc. Surg. 16 283 - 287 (1975) b

Schulte, H.D.: Persönliche Mitteilungen (1979)

Schulte, H.D., C. Groschopp, C.J. Preusse, A. Bauer: Clinical experience with BRETSCHNEIDER cardioplegia after ischemia of more than ninety minutes. Proceedings Cardioplegia Symposium London 1980 , 218 - 219

Schulte, H.D., C. Groschopp, C.J. Preusse, W. Bircks: Clinical experience with new unbuffered and buffered BRETSCHNEIDER cardioplegic solutions for myocardial protection. Scand. Ass. Thorac. Cardiovasc. Surg. Oslo 1980 Abstracts 19

Senning, A.: Ventricular fibrillation during extracorporeal circulation. Acta. Chir. Scand. Suppl. 171 7 - 79 (1952)

Senning, A.: Klinische und experimentelle Erfahrungen bei der selektiven Koronarperfusion. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 319 631 - 635 (1967)

Shumway, N.E., R.L. Lower, R.C. Stoffer: Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. Surg. Gyn. Obstet. 109 750 - 754 (1959)

Søndergaard, T., A. Senn: Klinische Erfahrungen mit der Kardioplegie nach Bretschneider.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 319 661 - 665 (1967)

Søndergaard, T., E. Berg, I. Staffeldt, K. Szczepanski: Cardioplegic cardiac arrest in aortic surgery.
J. Cardiovasc. Surg. 16 288 - 290 (1975)

Spanos, P.K., A.L. Brown, D.C. McGoon: The significance of intraoperative ventricular fibrillation during aortic valve replacement.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 605 - 610 (1977)

Speicher, C.E., L. Ferrigan, S.K. Wolfson, E.H. Yalav, A.T. Rawson: Cold injury of the myocardium and pericardium in cardiac hypothermia.
Surg. Gyn. Obstet. 114 659 - 665 (1962)

Steed, D.L., D.M. Follette, R. Foglia, J.V. Maloney, G.D. Buckberg: Effect of pulsatile assistance and nonpulsatile flow on subendocardial perfusion during cardiopulmonary bypass.
Ann. Thorac. Surg. 26 135 - 141 (1978)

Stemmer, E.A., P. McCart, W.W. Stanton, W. Thibault, L.S. Dearden, J.E. Connolly: Functional and structural alterations in the myocardium during aortic cross-clamping.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66 754 - 770 (1973)

Stiles, Q.R., R.K. Hughes, G.G. Lindesmith: The effectiveness of topical cardiac hypothermia
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 176 - 180 (1977)

Sujanský, E., M. Schnorrer, V. Smrecansky, I. Simkovic, J. Silvay: Koronarperfusion bei Hypothermie und Normothermie.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 319 692 - 697 (1967)

Tucker, W.Y., R.J. Ellis, D.T. Mangano, C.J.M. Ryan, P.A. Ebert: Questionable importance of high potassium concentrations in cardioplegic solutions.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 77 183 - 190 (1979)

Tyers, G.F.O., H.C. Hughes, G.J. Todd, D.R. Williams, E.J. Andrews, G.A. Prophet, J.A. Waldhausen: Protection from ischemic cardiac arrest by coronary perfusion with cold Ringer's lactate solution.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 67 411 - 418 (1974)

Tyers, G.F.O., H.E. Morgan: Isolated heart perfusion techniques for rapid screening of myocardial preservation methods.
Ann. Thorac. Surg. 20 56 - 65 (1975) a

Tyers, G.F.O.: Metabolic arrest of the ischemic heart.
Ann. Thorac. Surg. 20 91 - 94 (1975) b

Tyers, G.F.O., G.J. Todd, I.M. Niebauer, N.J. Manley, J.A. Waldhausen: The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia.
Surgery 78 45 - 53 (1975) c

Tyers, G.F.O., E.H. Williams, H.C. Hughes, G.J. Todd: Effect of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 766 - 771 (1977) a

Tyers, G.F.O., B.S. Manley, E.H. Williams, C.W. Schaffer, D.R. Williams, M. Kurusz: Preliminary clinical experience with isotonic hypothermic potassium-induced arrest.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 74 674 - 681 (1977) b

Waldhausen, J.A., N.S. Braunwald, R.D. Bloodwell, W.P. Cornell: Left ventricular function following elective cardiac arrest.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 39 799 - 807 (1960)

Weisfeldt, M.L., H.E. Scully, R. Selden, A.C. Bello, W.J. Powell, W.M. Dagget: Effect of mannitol on the performance of the isolated canine heart after fibrillatory arrest.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66 290 - 299 (1973)

Willerson, J.T., W.J. Powell, T.E. Guincy: Improvement in myocardial function and coronary blood flow in ischemic myocardium after mannitol.
J. Clin. Invest. 51 2889 - 3006 (1972)

Wilson, H.E., M.L. Dalton, R.J. Kiphart, W.M. Allison: Increased safety of aorto-coronary bypass surgery with induced ventricular fibrillation to avoid anoxia.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64 193 - 202 (1972)

Yates, J.C., N.S. Dhalla: Structural and functional changes associated with failure and recovery of hearts after perfusion with Ca^{++}-free medium.
J. Moll. Cell. Cardiol. 7 91 - 103 (1975)

Zimmermann, A.N.E., W. Daems, W.C. Hülsmann, J. Snijder, E. Wisse, D. Durrer: Morphological changes of heart muscle caused by successive perfusion with calcium-free and calcium-containing solutions (Calcium-Paradox).
Cardiovasc. Res. 1 201 - 209 (1967)

Herrn Professor Dr. H.D. Schulte danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Als Sohn des Elektroingenieurs Rolf Dilthey und seiner Ehefrau Ingeborg wurde ich am 25. 6. 1955 in Wuppertal geboren. Von 1962 - 1964 besuchte ich die Volksschule in Wuppertal, von 1964 - 1966 in Solingen. Am 11. 6. 1974 legte ich am Gymnasium Schwertstraße in Solingen die Reifeprüfung ab.
Im Wintersemester 1974/75 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf, wo ich am 27. 8. 1976 das Physikum, am 26. 8. 1977 den ersten und am 14. 3. 1980 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ablegte. Das Praktische Jahr absolvierte ich an den Städtischen Krankenanstalten in Krefeld, wo ich am 13. 4. 1981 den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung ablegte.
Am 3. 6. 1981 erlangte ich die Approbation als Arzt.

G. Dilthey